

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr**ALTACE HCT**^{MD}

Comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide

Comprimés dosés à

2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide

5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide

10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide

5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide

10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et diurétique

Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar, ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

Date de révision :
3 mars 2021

N° de contrôle de la présentation : 248568

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE.....	30
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	30
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	35
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	35
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	37
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
ESSAIS CLINIQUES.....	39
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	49
TOXICOLOGIE.....	50
RÉFÉRENCES.....	54
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....	58

PrALTACE HCT^{MD}
Comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés : <ul style="list-style-type: none">- 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide- 5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide- 10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide - 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide- 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide	Pour toutes les formes posologiques : Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéaryle fumarate de sodium ALTACE HCT 5/12,5 et ALTACE HCT 10/25 : oxyde de fer rouge ALTACE HCT 10/12,5 : oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ALTACE HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle quand un traitement d'association est approprié.

ALTACE HCT ne doit pas être prescrit comme traitement initial (*voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). Les patients qui amorcent simultanément un traitement par le ramipril et un diurétique risquent de subir une hypotension symptomatique.

La dose de chaque médicament distinct doit être individualisée. Si la dose de l'association fixe correspond à la posologie déterminée après individualisation, l'emploi d'ALTACE HCT peut être plus pratique pour la prise en charge des patients. Si, durant le traitement d'entretien, un ajustement posologique s'impose, il est préférable de recourir aux médicaments individuels.

Gériatrie (> 65 ans)

L'expérience clinique sur l'administration d'ALTACE HCT aux gériatrie (> 65 ans) est limitée (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie*).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ALTACE HCT chez les enfants n'ont pas été établies. ALTACE HCT n'est donc pas recommandé dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament, à tout autre inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), à d'autres diurétiques thiazidiques, aux sulfamides, ou à l'un des ingrédients de la formulation ou à un composant du récipient. Pour connaître la liste complète des ingrédients, *voir la section* FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Chez les patients qui ont des antécédents d'œdème de Quincke héréditaire/idiopathique, ou d'œdème de Quincke avec ou sans traitement par un inhibiteur de l'ECA.
- Chez les femmes enceintes et les femmes qui allaitent (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes enceintes et Femmes qui allaitent).
- Chez les patients qui présentent une sténose artérielle rénale bilatérale ou une sténose unilatérale sur rein unique pertinente sur le plan hémodynamique (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Insuffisance rénale).
- Chez les patients qui présentent des états hypotensifs ou des états hémodynamiquement instables.
- **Emploi concomitant de sacubitril/valsartan sous peine d'accroître le risque d'œdème de Quincke. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon du sacubitril/valsartan et l'initiation du traitement par ALTACE HCT. Dans le cas d'un passage d'ALTACE HCT au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer l'abandon d'ALTACE HCT et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan.**
- En association avec des médicaments contenant de l'aliskirène chez les patients souffrant de :
 - diabète sucré (de type 1 ou 2)
 - d'insuffisance rénale modérée ou grave ($DFG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)
 - hyperkaliémie ($> 5\text{mMol/L}$)
 - Insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) et Fonction rénale ; *voir aussi la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)).
- En association avec des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA) chez les patients souffrant de :
 - Diabète avec lésion aux organes cibles
 - Insuffisance rénale modérée à grave ($DFG < 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$)
 - hyperkaliémie ($> 5\text{mMol/L}$) ou
 - insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) ; *voir aussi la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES - Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)).
- En concomitance avec un traitement extracorporel comportant une mise en contact du sang avec des surfaces chargées négativement car un tel usage risque de provoquer des réactions anaphylactiques sévères. De tels traitements extracorporels incluent la dialyse ou une hémofiltration avec certaines membranes à haut débit (telles que le polyacrylonitrile) et l'aphérèse à lipoprotéines de faible densité avec le sulfate de dextrane (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire).
- Chez les patients présentant une anurie.

- Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min/1,73 m²).
- Chez les patients dialysés ;
- Chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.
- Chez les patients présentant des troubles électrolytiques cliniquement significatifs (p. ex. hypokaliémie, hyponatrémie ou hypercalcémie).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précaution

Lorsqu'ils sont utilisés durant la grossesse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent causer des lésions au fœtus et même entraîner sa mort. Lorsque la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par ALTACE HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) le plus tôt possible (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, femmes enceintes).

Généralités

Toux

On a signalé une toux sèche et persistante qui ne disparaît habituellement qu'après l'interruption du traitement d'ALTACE HCT ou la diminution de la dose. Cet effet est probablement imputable au ramipril, l'inhibiteur de l'ECA qui entre dans la composition d'ALTACE HCT. Il faut alors évaluer la situation par le diagnostic différentiel de la toux (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques).

Conduite d'un véhicule et tâches dangereuses

Certains effets indésirables (p. ex., les symptômes d'une baisse de la tension artérielle tels qu'une sensation de tête légère, des étourdissements ou une syncope) peuvent nuire à la capacité de concentration et de réaction du patient et constituent, de ce fait, un risque lorsque vient le temps moment d'accomplir des tâches exigeant une vigilance particulière (comme conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine).

Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)

Il existe des preuves que la coadministration d'inhibiteurs d'ECA, comme le ramipril contenu dans ALTACE HCT, ou d'antagoniste des ARA avec de l'aliskirène augmente le risque d'hypotension, de syncope, d'accident vasculaire cérébral, d'hyperkaliémie et de détérioration de la fonction rénale, y compris d'insuffisance rénale, chez les patients atteints de diabète sucré (de type 1 ou de type 2) et/ou présentant une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²). Par conséquent, l'utilisation d'ALTACE HCT en association avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez ces patients (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'utilisation d'ALTACE HCT en association avec un ARA est contre-indiquée chez les patients souffrant de néphropathie diabétique (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

De plus, la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril contenu dans ALTACE HCT, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est de plus généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale, et d'hyperkaliémie (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Carcinogénèse et mutagenèse

Cancer de la peau autre que le mélanome

Un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome (CPAM) [carcinome basocellulaire (CBC) et carcinome spinocellulaire (CSC)] suite à la thérapie avec l'hydrochlorothiazide a été rapporté dans quelques études épidémiologiques. Le risque pourrait être supérieur suite à une utilisation prolongée ou plus intensive d'hydrochlorothiazide (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché*). L'effet photosensibilisant de l'hydrochlorothiazide pourrait être un des mécanismes menant au CPAM (*voir TOXICOLOGIE, Carcinogénicité – Hydrochlorothiazide*).

Les patients qui utilisent l'hydrochlorothiazide devraient être informés du risque potentiel de CPAM. Ils devraient être avisés d'inspecter leur peau régulièrement pour signaler rapidement toute nouvelle lésion suspecte ou tout changement à des lésions existantes à leur professionnel de la santé. Les patients devraient limiter leur exposition au soleil, éviter le bronzage artificiel et utiliser une protection solaire adéquate (p. ex. un écran solaire à large spectre avec un FPS de 30 ou plus, des vêtements protecteurs et un chapeau) afin de minimiser les risques de cancer de la peau.

Un traitement autre que l'hydrochlorothiazide pourrait être considéré pour les patients qui sont à haut risque de CPAM (p. ex. peau pâle, histoire personnelle ou familiale de cancer de la peau, thérapie immunosuppressive concomitante, etc.) (*voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables identifiés après la mise en marché*).

Appareil cardiovasculaire

Sténose aortique

Sur le plan théorique, l'administration de vasodilatateurs augmente le risque de diminution de l'irrigation coronarienne chez les patients présentant une sténose aortique parce que ces produits n'entraînent pas une baisse aussi importante de la post-charge.

Hypotension

On a signalé des cas d'hypotension symptomatique après l'administration du ramipril, généralement après la première ou la deuxième dose, ou lors de l'augmentation de celle-ci. Cette hypotension est plus probable chez les patients qui présentent un déficit hydrique causé par un traitement diurétique, un régime alimentaire hyposodique, une dialyse, une diarrhée, des vomissements ou dans d'autres situations susceptibles d'entraîner une activation marquée du SRA,

notamment en présence d'une hypertension grave et surtout maligne, d'une obstruction de la chambre de chasse du ventricule gauche pertinente sur le plan hémodynamique (p. ex. sténose de la valve aortique) ou d'une sténose artérielle rénale pertinente sur le plan hémodynamique. On doit également prévenir tous les patients qu'une transpiration abondante et une déshydratation importante peuvent entraîner une chute excessive de la tension artérielle, car ces phénomènes entraînent une diminution du volume de liquides organiques. D'autres événements, tels que les vomissements ou la diarrhée, peuvent causer un déficit hydrique qui peut provoquer une chute de la tension artérielle ; les patients doivent être avisés de consulter leur médecin si l'une de ces situations survient.

On recommande habituellement de corriger la déshydratation, l'hypovolémie ou la déplétion sodique avant d'amorcer le traitement. Chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque, il faut cependant sopeser soigneusement les bienfaits de ces actions correctives en regard du risque de surcharge volumique. Lorsque ces troubles revêtent une importance clinique, on ne devra entreprendre ou poursuivre le traitement par le ramipril que si des mesures visant à prévenir une baisse excessive de la tension artérielle et une détérioration de la fonction rénale sont instaurées simultanément.

Chez les patients qui présentent une cardiopathie ischémique ou une maladie vasculaire cérébrale, une chute excessive de la tension artérielle (TA) pourrait entraîner un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Appareil cardiovasculaire*). Étant donné la possibilité d'une chute de la TA chez ces patients, le traitement par ALTACE HCT doit être amorcé sous étroite surveillance médicale. Cette surveillance doit être poursuivie durant les premières semaines de traitement et reprise chaque fois qu'on augmente la dose d'ALTACE HCT. Chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque grave, associée ou non à une insuffisance rénale, le traitement par un inhibiteur de l'ECA peut provoquer une hypotension excessive et il a déjà été associé à de l'oligurie, à une hyperazotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort.

En présence d'hypotension, il faut placer le patient en position couchée et, si nécessaire, lui administrer une perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 %. Une réaction hypotensive passagère ne constitue pas nécessairement une contre-indication à l'administration ultérieure du médicament, qui peut habituellement être reprise sans difficulté lorsque la TA a augmenté après le rétablissement du volume sanguin. On doit toutefois considérer une diminution des doses d'ALTACE HCT. Si cette situation se présente chez les patients recevant le traitement à la suite d'un infarctus aigu du myocarde, il faut envisager l'interruption du traitement par ALTACE HCT (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Appareil cardiovasculaire*).

ALTACE HCT peut diminuer la vigilance du patient et sa vitesse de réaction, surtout en début de traitement. Il faut aviser les patients de signaler les sensations de tête légère, surtout au cours des premiers jours du traitement par ALTACE HCT. De plus, il faut leur dire d'arrêter de prendre leur médicament et de consulter leur médecin si une syncope survient.

Système sanguin

Neutropénie et agranulocytose

Les inhibiteurs de l'ECA ont provoqué des cas d'agranulocytose et de dépression de la moelle osseuse. On a signalé plusieurs cas d'agranulocytose, de neutropénie ou de leucopénie, mais on n'a pu déterminer s'ils étaient attribuables au ramipril (EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit). L'expérience acquise avec le médicament révèle que ces cas sont rares.

Des réactions hématologiques aux inhibiteurs de l'ECA sont plus susceptibles de se produire chez des patients présentant une insuffisance rénale et ceux présentant une maladie du collagène concomitante (par ex. lupus érythémateux ou sclérodermie), ou chez ceux traités avec d'autres médicaments susceptibles de modifier le tableau hématologique. Une surveillance périodique du nombre de leucocytes doit être envisagée (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et Tests de laboratoire, Surveillance hématologique*).

Les patients doivent être avisés de signaler rapidement à leur médecin tout signe d'infection (p. ex., mal de gorge, fièvre), car il pourrait s'agir d'un signe de neutropénie (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit*).

Fonction hépatique/biliaire

Des cas d'hépatite (atteinte hépatocellulaire et/ou cholestase) et d'élévation des concentrations d'enzymes hépatiques ou de bilirubine sérique sont survenus pendant un traitement par des inhibiteurs de l'ECA chez des patients présentant ou non des anomalies de la fonction hépatique avant le traitement (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit*). Dans la plupart des cas, ces anomalies ont rétrocedé lors de l'arrêt de l'administration du médicament. Si un patient recevant ALTACE HCT présente des symptômes inexplicables, particulièrement pendant les premières semaines ou les premiers mois du traitement, il est recommandé de faire une série complète d'épreuves de la fonction hépatique et tout autre examen nécessaire. Au besoin, l'arrêt du traitement par ALTACE HCT devrait être envisagé.

Dans de rares cas, les inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril, ont été associés à l'apparition d'un syndrome caractérisé par un ictère cholestatique évoluant vers une nécrose hépatique fulminante et (parfois) le décès du patient. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome demeure cependant inexplicé. Par conséquent, les patients traités par un inhibiteur de l'ECA qui présentent un ictère ou une élévation marquée de leur concentration d'enzymes hépatiques doivent cesser l'utilisation du médicament et faire l'objet d'un suivi médical approprié.

Il faut dire aux patients de consulter leur médecin s'ils présentent des symptômes qui pourraient être liés à une éventuelle dysfonction hépatique. Ces symptômes peuvent être de type viral dans les premières semaines ou les premiers mois du traitement (tels que la fièvre, les malaises, les myalgies, les éruptions cutanées ou l'adénopathie qui sont tous des indicateurs de réaction d'hypersensibilité). Les douleurs abdominales, les nausées ou les vomissements, la perte d'appétit, l'ictère, les démangeaisons ou tout autre symptôme inexplicé apparaissant lors du traitement peuvent également être des signes de dysfonction hépatique (*voir la section EFFETS*

INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).

Les diurétiques thiazidiques doivent être administrés avec prudence aux patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée ou de maladie hépatique progressive, étant donné que des changements mineurs de l'équilibre électrolytique et du bilan hydrique peuvent accélérer le coma hépatique. ALTACE HCT ne devrait pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Il n'y a pas eu suffisamment d'études effectuées chez des patients présentant une cirrhose et/ou des troubles fonctionnels hépatiques. La réponse au traitement par le ramipril peut être accrue ou réduite chez les patients présentant une atteinte hépatique. Par ailleurs, la présence d'une grave cirrhose s'accompagnant d'un œdème et d'une ascite peut activer de façon marquée le SRA. Il convient de faire preuve de prudence avec l'emploi d'ALTACE HCT dans les cas d'anomalies hépatiques préexistantes. Chez de tels patients, il faut procéder à une exploration fonctionnelle hépatique avant l'administration du médicament et à une étroite surveillance de la réponse du patient et des effets métaboliques du traitement (*voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Populations particulières et états pathologiques, Insuffisance hépatique*).

Système immunitaire

Œdème de Quincke – tête et cou

On a signalé de l'œdème de Quincke chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril.

On a signalé de l'œdème de Quincke potentiellement fatal chez des patients prenant des inhibiteurs de l'ECA, y compris ALTACE. L'incidence globale est de 0,1 à 0,2 %. On a signalé de l'œdème de Quincke au niveau du visage, des extrémités, des lèvres, de la langue, de la glotte et/ou du larynx chez des patients traités par des inhibiteurs de l'ECA.

L'œdème de Quincke, lorsqu'il est associé à une atteinte laryngée, peut être fatal. Si un stridor laryngé ou un œdème de Quincke au visage, aux lèvres, à la langue, à la glotte ou aux membres survient, on doit interrompre le traitement par ALTACE HCT sans tarder ; il faut traiter le patient de façon adéquate, conformément au protocole de soins, et le surveiller étroitement jusqu'à ce que l'œdème disparaisse. Dans les cas où l'œdème est limité au visage et aux lèvres, le problème se résorbe généralement sans traitement, bien que des antihistaminiques puissent être utiles pour soulager les symptômes. Lorsque la langue, la glotte ou le larynx sont touchés et risquent d'obstruer les voies aériennes, il faut rapidement administrer un traitement adéquat (incluant, entre autres choses, l'administration sous-cutanée de 0,3 à 0,5 mL d'une solution d'épinéphrine à 1 :1000).

L'œdème de Quincke, y compris l'œdème laryngé, risque de se produire en particulier après la prise de la première dose d'ALTACE HCT. On doit donc en informer les patients et leur dire de signaler immédiatement tout signe ou symptôme évocateur d'un œdème de Quincke comme l'enflure du visage, des membres, des lèvres, de la langue, des yeux, ou la difficulté à avaler ou à respirer. Les patients doivent immédiatement cesser de prendre ALTACE HCT et consulter leur médecin.

On a observé une fréquence accrue d'œdème de Quincke chez les patients prenant des inhibiteurs de l'ECA avec des inhibiteurs de mTOR (« *mammalian target of rapamycin* » : cible mammalienne de la rapamycine).

Utilisation concomitante d'inhibiteurs de mTOR, d'inhibiteurs de la DPP-IV et d'inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)

Les patients prenant en concomitance un inhibiteur de mTOR (p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus), un inhibiteur de la DPP-IV (p. ex., sitagliptine) ou de l'endopeptidase neutre peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke. Il faut user de prudence quand on instaure un traitement avec un inhibiteur de l'ECA chez des patients qui prennent déjà un inhibiteur de mTOR, de la DPP-IV ou de la NEP ou vice-versa (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Utilisation concomitante de sacubitril/valsartan

On a rapporté un risque potentiel accru d'œdème de Quincke avec l'utilisation concomitante de sacubitril/valsartan et des inhibiteurs de l'ECA (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Œdème de Quincke – intestin

Un œdème de Quincke touchant les voies intestinales a été signalé chez certains patients qui recevaient des inhibiteurs de l'ECA. Les patients présentaient des douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements), parfois accompagnées d'un œdème de Quincke facial. Les symptômes intestinaux se sont résorbés à l'arrêt du traitement par l'inhibiteur de l'ECA (*voir la section EFFETS INDÉSIRABLES*, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit, Système immunitaire).

On a observé que l'incidence d'œdème de Quincke pendant le traitement par un inhibiteur de l'ECA était plus élevée chez les personnes de race noire.

Chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke non relié à un traitement par un inhibiteur de l'ECA, le risque d'œdème de Quincke est plus élevé lorsqu'ils reçoivent un inhibiteur de l'ECA (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse

On a signalé des réactions anaphylactoïdes chez des patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (p. ex., celles composées de polyacrylonitrile [PAN]) et traités concurremment par un inhibiteur de l'ECA. L'emploi d'ALTACE HCT est donc contre-indiqué chez les patients dialysés au moyen de membranes à haute perméabilité (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*). Il faut arrêter la dialyse sans délai en présence de symptômes tels que les nausées, les crampes abdominales, les sensations de brûlure, l'œdème de Quincke, l'essoufflement et l'hypotension grave. Ces symptômes ne sont pas soulagés par les antihistaminiques. Si un tel traitement est nécessaire, il est recommandé d'utiliser un autre type de membrane ou une classe d'antihypertenseurs différente.

Réactions anaphylactoïdes pendant l'aphérèse des LDL

Dans de rares cas, des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA ont éprouvé des réactions anaphylactoïdes potentiellement mortelles lors de l'aphérèse des lipoprotéines de basse densité (LDL) avec du sulfate de dextran. L'interruption temporaire du traitement par les inhibiteurs de

l'ECA avant chaque séance d'aphérese a permis d'éviter la survenue de ces réactions. L'emploi d'ALTACE HCT est donc contre-indiqué chez les patients en séance d'aphérese des lipoprotéines de basse densité avec du sulfate de dextran (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*). Si un tel traitement est nécessaire, on doit envisager d'utiliser un autre type d'aphérese ou une classe d'antihypertenseurs différente.

Réactions anaphylactoïdes pendant la désensibilisation

Chez des patients recevant des inhibiteurs de l'ECA, pendant un traitement de désensibilisation par injection de venin d'hyménoptères (abeilles, guêpes, etc.), on a signalé des cas isolés de réaction anaphylactoïde prolongée, mettant en danger la vie de ces patients. On a donc interrompu temporairement, pendant ≥ 24 heures, le traitement par les inhibiteurs de l'ECA chez ces patients et constaté la disparition de ce type de réaction, qui a toutefois réapparu à l'occasion d'une nouvelle provocation par inadvertance.

Hypersensibilité aux diurétiques thiazidiques

Des réactions d'hypersensibilité à l'hydrochlorothiazide peuvent survenir chez les patients ayant ou non des antécédents d'allergies ou d'asthme bronchique.

Une exacerbation ou un déclenchement d'un lupus érythémateux disséminé ont également été rapportés chez des patients traités par l'hydrochlorothiazide.

Réactions vasomotrices (nitritoïdes) - Or

De rares cas de réactions vasomotrices (dont les symptômes incluent la rougeur du visage, la nausée, les vomissements et l'hypotension symptomatique) ont été signalés chez des patients recevant de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) en même temps qu'un inhibiteur de l'ECA, dont ALTACE HCT (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Métabolisme

Les diurétiques thiazidiques, y compris l'hydrochlorothiazide, peuvent causer des déséquilibres hydro-électrolytiques (hypokaliémie, hyponatrémie et alcalose hypochlorémique).

Chez certains patients, les diurétiques thiazidiques, y compris l'HCT, peuvent produire une hyperuricémie ou déclencher une crise de goutte.

Les diurétiques thiazidiques peuvent réduire le taux d'iode lié aux protéines sériques sans manifestations de troubles thyroïdiens.

Les diurétiques thiazidiques augmentent l'excrétion urinaire de magnésium, ce qui peut entraîner une hypomagnésémie.

Les diurétiques thiazidiques peuvent abaisser l'excrétion urinaire du calcium. Ils peuvent entraîner une élévation légère et intermittente de la calcémie en l'absence de toute anomalie avérée du métabolisme du calcium. Une hypercalcémie marquée peut être la manifestation d'une hyperparathyroïdie jusqu'alors inapparente. Il faut cesser l'administration du diurétique thiazidique avant d'effectuer des épreuves de la fonction parathyroïdienne.

Le traitement par un diurétique thiazidique peut s'accompagner de hausses de la cholestérolémie, de la triglycéridémie et de la glycémie.

Il peut être nécessaire d'ajuster les doses d'insuline ou des antidiabétiques oraux. Un diabète sucré peut se déclarer au cours d'un traitement par des diurétiques thiazidiques.

L'emploi d'inhibiteurs de l'ECA chez des patients diabétiques peut accentuer l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques oraux ou de l'insuline (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament*).

Dans le cadre d'essais cliniques, on a observé des concentrations de potassium sérique élevées (> 5,7 mEq/L) chez environ 1 % des patients hypertendus traités par l'inhibiteur de l'ECA ramipril. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'anomalies isolées qui se sont résorbées malgré la poursuite du traitement. L'hyperkaliémie n'a nécessité l'interruption du traitement chez aucun des patients hypertendus. Les facteurs de risque d'hyperkaliémie peuvent inclure l'insuffisance rénale, le diabète sucré et l'usage concomitant d'agents pour traiter l'hypokaliémie ou d'autres médicaments associés à des élévations du potassium sérique (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Agents augmentant la concentration de potassium sérique*).

On doit avertir les patients de ne prendre aucun substitut de sel renfermant du potassium, des suppléments de potassium ou des diurétiques d'épargne de potassium sans avoir consulté préalablement leur médecin.

Fonction visuelle

Myopie aiguë et glaucome secondaire à angle fermé

L'hydrochlorothiazide, qui est un sulfonamide, peut causer une réaction idiosyncrasique provoquant une myopie aiguë transitoire et un glaucome à angle fermé aigu. Les symptômes comportent un déclenchement brusque d'une diminution d'acuité visuelle ou de douleur oculaire et ont typiquement lieu dans les heures ou les semaines suivant le début de la prise du médicament. Un glaucome à angle fermé aigu peut conduire à une perte de vision permanente s'il n'est pas traité.

Le traitement principal consiste à arrêter aussi rapidement que possible la prise d'hydrochlorothiazide. Il peut être nécessaire d'envisager promptement des traitements médicaux ou chirurgicaux si la pression intraoculaire demeure incontrôlée. Les facteurs de risque pour le développement d'un glaucome à angle fermé aigu peuvent inclure des antécédents d'allergie aux sulfamides ou à la pénicilline.

Considérations péri-opératoires

Utilisation en chirurgie et en anesthésie

Chez les sujets qui subissent une intervention chirurgicale importante ou pendant l'anesthésie au moyen d'agents qui entraînent une hypotension, ALTACE HCT peut bloquer la formation d'angiotensine II secondaire à la libération compensatrice de rénine. Si une hypotension imputée à ce mécanisme est présente, on peut la corriger par expansion volumique.

Les dérivés thiazidiques peuvent augmenter la réponse à la tubocurarine.

Les patients devant subir une intervention chirurgicale ou une anesthésie doivent mentionner à leur médecin qu'ils prennent un inhibiteur de l'ECA.

Fonction rénale

Insuffisance rénale

L'inhibition du SRAA a entraîné des changements de la fonction rénale chez les individus prédisposés. Chez les patients dont la fonction rénale peut être dépendante de l'activité du SRAA, comme ceux présentant une sténose vasculaire rénale bilatérale, une sténose vasculaire rénale unilatérale alors qu'un seul rein est présent, ou encore une insuffisance cardiaque grave, le traitement par des agents qui inhibent ce système a été associé à de l'oligurie, à une hyperazotémie progressive et, rarement, à une insuffisance rénale aiguë et à la mort. Chez les patients prédisposés, l'utilisation concomitante d'un diurétique peut faire augmenter le risque davantage. Par conséquent, une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'utilisation d'ALTACE HCT.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA – incluant le ramipril, un composant d'ALTACE HCT – ou les ARA avec des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète sucré (de type 1 ou 2), une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), une hyperkaliémie (> 5 mMol/L) ou chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (*voir la section* CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)).

L'emploi d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril, un composant d'ALTACE HCT, en association avec un ARA ou d'autres inhibiteurs de l'ECA est contre-indiqué chez les patients souffrant de diabète avec des lésions aux organes cibles, d'une insuffisance rénale modérée à grave (DFG < 60 mL/min/1,73 m²), d'hyperkaliémie (> 5mMol/L) ou d'insuffisance cardiaque congestive avec hypotension (*voir la section* CONTRE-INDICATIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)).

ALTACE HCT doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale parce que ceux-ci peuvent avoir besoin de doses plus faibles ou moins fréquentes (*voir la section* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Durant un traitement en présence d'insuffisance rénale, il faut exercer une surveillance étroite de la fonction rénale en utilisant les moyens jugés appropriés (*voir la section* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire, Surveillance de la fonction rénale).

Les diurétiques thiazidiques peuvent ne pas convenir aux patients dont la fonction rénale est altérée et sont inefficaces lorsque le TFG est ≤ 30 ml/min/1,73 m² de surface corporelle (c.-à-d. insuffisance rénale grave).

L'hydrochlorothiazide peut déclencher ou aggraver une hyperazotémie. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, ce médicament peut produire un effet cumulatif. Si une

hyperazotémie ou une oligurie surviennent au cours du traitement, il faut cesser le traitement par le diurétique.

Peau

Photosensibilité

Des réactions de photosensibilité ont été rapportées après l'utilisation de diurétiques thiazidiques. Si une réaction de photosensibilité survient pendant le traitement avec un médicament contenant de l'hydrochlorothiazide, le traitement devrait être cessé.

Populations particulières

Femmes enceintes

Administrés à des femmes enceintes, les inhibiteurs de l'ECA peuvent constituer une cause de morbidité et de mortalité fœtales et néonatales. Dès que la grossesse est détectée, il faut interrompre le traitement par ALTACE HCT sans tarder et, si cela est approprié, commencer un traitement de remplacement. Les patientes qui planifient de devenir enceintes doivent recevoir un traitement antihypertenseur de remplacement pour lequel le profil d'innocuité durant la grossesse a été établi.

L'utilisation d'inhibiteurs de l'ECA durant la grossesse est contre-indiquée.

On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

L'utilisation des inhibiteurs de l'ECA pendant les deuxièmes et troisièmes trimestres de la grossesse a été associée à des lésions fœtales et néonatales, incluant l'hypotension, l'hypoplasie crânienne néonatale, l'anurie, l'insuffisance rénale réversible ou irréversible et la mort. On a également signalé de l'oligohydramnios qui semblait causé par une diminution de la fonction rénale du fœtus ; ces cas étaient associés à une contracture des membres, à une malformation craniofaciale et à un développement pulmonaire hypoplasique du fœtus. On a également rapporté des naissances prématurées, une persistance du canal artériel et d'autres malformations cardiaques structurales, ainsi que des malformations neurologiques, à la suite d'une exposition aux inhibiteurs de l'ECA au cours du premier trimestre de la grossesse.

Les nourrissons qui ont été exposés in utero aux inhibiteurs de l'ECA doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de déceler une hypotension, une oligurie ou une hyperkaliémie. En cas d'oligurie, il faut prendre les mesures nécessaires pour maintenir la TA et l'irrigation rénale. Il peut également être nécessaire de procéder à une exsanguino-transfusion ou à une dialyse pour faire augmenter la tension artérielle ou compenser une altération de la fonction rénale ; toutefois, l'expérience limitée que nous avons de ces méthodes ne nous a pas permis de les associer à des avantages cliniques significatifs. De plus, on ne sait pas si le ramipril ou le ramiprilate peuvent être éliminés de l'organisme par hémodialyse.

Puisque l'emploi d'ALTACE HCT durant la grossesse peut entraîner des lésions et même la mort du fœtus, il est important de dire aux patientes d'informer leur médecin le plus rapidement

possible si elles tombent enceintes.

Données chez l'animal

On n'a observé aucun effet tératogène attribuable au ramipril dans les études effectuées chez des rates, des lapines et des macaques femelles gravides à des doses qui représentaient respectivement 2 500, 6,25 et 1 250 fois la dose maximale chez l'humain. Chez les rates, la dose la plus élevée (1 000 mg/kg) a provoqué une diminution de la consommation de nourriture entraînant une baisse du poids des petits à la naissance et une diminution du gain pondéral durant la période de lactation. Chez les lapines gravides, on a rapporté de la mortalité (doses ≥ 100 mg/kg) ainsi qu'une perte pondérale. Chez les mères macaques gravides, on a rapporté de la mortalité (doses ≥ 50 mg/kg), des vomissements et une diminution du gain pondéral.

Femmes qui allaitent

On a détecté la présence de concentrations d'inhibiteur de l'ECA et de thiazide dans le lait maternel humain. L'utilisation d'ALTACE HCT est contre-indiquée pendant l'allaitement (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ALTACE HCT chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, ALTACE HCT n'est pas indiqué pour ce groupe d'âge.

Gériatrie (> 65 ans)

Comme la réserve cardiaque des patients âgés est diminuée, il faut s'attendre à une plus grande sensibilité chez ces patients (> 65 ans). Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en début de traitement.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Surveillance hématologique

Il est recommandé de surveiller la numération leucocytaire en vue de déceler la présence éventuelle d'une leucopénie attribuable au composant inhibiteur de l'ECA d'ALTACE HCT, le ramipril. Il est recommandé d'assurer une surveillance plus fréquente durant la phase initiale du traitement, de même que chez les patients :

- qui présentent une insuffisance rénale ou ;
- une maladie du collagène préexistante (p. ex., un lupus érythémateux ou une sclérodermie) où ;
- qui reçoivent d'autres médicaments pouvant modifier leur profil sanguin (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Système sanguin, Neutropénie et agranulocytose et *INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES* – Interactions médicament-médicament, Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procainamide, cytostatiques et autres agents pouvant modifier le profil sanguin).

Surveillance du métabolisme

Une surveillance appropriée des électrolytes et de la glycémie est requise.

On recommande de surveiller régulièrement la concentration sérique de sodium, de potassium, de calcium et d'acide urique de même que la glycémie. On doit en outre assurer des contrôles

plus fréquents du potassium sérique chez les patients qui présentent une atteinte rénale.

Surveillance de la fonction rénale

Une évaluation appropriée de la fonction rénale devrait accompagner l'emploi d'ALTACE HCT, en particulier au cours des premières semaines de traitement.

Il importe d'assurer une surveillance particulièrement étroite dans les cas suivants :

- patients souffrant d'insuffisance cardiaque ;
- patients atteints d'une affection rénovasculaire (sténose artérielle rénale athéroscléreuse et dysplasie fibromusculaire) ;
- patients présentant une atteinte rénale ;
- patients ayant subi une greffe de rein ;
- patients âgés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les effets indésirables observés le plus souvent avec ALTACE HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) étaient la céphalée (3,9 %), les étourdissements (2,2 %) et la bronchite (2,1 %). La tachycardie s'est révélé l'effet indésirable (EI) grave le plus fréquent d'après les résultats de différents essais cliniques réunis (0,2 %).

Effets indésirables à un médicament déterminé au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Tableau 1 – Effets indésirables survenus à une fréquence ≥ 1 % chez les patients prenant du ramipril et d'hydrochlorothiazide au cours des essais cliniques

Effets indésirables	Ramipril + HCT* N = 967 (%)	Ramipril N = 1058 (%)	HCT N = 515 (%)	Placebo N = 44 (%)
Céphalées	3,9	1,7	6,0	4,5
Étourdissements	2,2	1,5	1,0	4,5
Bronchite	2,1	0,5	0,4	0,0
Néuralgie	1,9	0,4	0,4	2,3
Infection	1,8	0,4	1,2	2,3
Infection des voies respiratoires supérieures	1,4	0,4	0,8	2,3
Asthénie	1,3	1,3	1,6	2,3
Toux accrue	1,3	1,2	1,0	0,0
Dorsalgie	1,0	0,6	0,6	0,0

* Patients prenant ALTACE HCT ou du ramipril et de l'hydrochlorothiazide en association.

Effets indésirables survenus à une fréquence < 1% au cours des essais cliniques

Affections cardiaques : angine de poitrine, palpitations, œdème périphérique, et tachycardie.

Affections de l'oreille et du labyrinthe : surdité, acouphènes.

Affections oculaires : conjonctivite, troubles de la vue (y compris vue trouble).

Affections gastro-intestinales : douleurs abdominales (s'accompagnant parfois de changements enzymatiques laissant croire à une pancréatite), stomatite aphteuse, constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, dysphagie, gastro-entérite, gastrite, douleurs gastro-intestinales, gingivite, pyalisme, nausées, et douleurs abdominales hautes.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : douleurs thoraciques, fièvre, choc.

Affections hépatobiliaires : taux accru d'enzymes hépatiques et/ou de bilirubine conjuguée, hépatite cholestatique ou cytolytique. Cholécystite lithiasique (causée par l'hydrochlorothiazide).

Affections du système immunitaire : réactions allergiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie, diminution de l'appétit, soif excessive, goutte, hyperglycémie, hyperuricémie, hypokaliémie et gain pondéral (dû au ramipril).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, arthrite et myalgie.

Affections du système nerveux : sensation de brûlure (principalement à la peau du visage et des membres), troubles de l'équilibre, neuropathie, paresthésie, polynévrite, perte du goût, tremblements et vertiges.

Affections psychiatriques : anxiété, apathie, dépression, insomnie, nervosité, troubles du sommeil, somnolence.

Affections du rein et des voies urinaires : altération de la fonction rénale, augmentation du débit urinaire (associée à une amélioration de la fonction cardiaque), insuffisance rénale.

Affections des organes de reproduction et du sein : impuissance.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, sinusite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, œdème de Quincke, érythrodermie, éruptions maculopapuleuses, exanthème maculopapuleux, prurit, psoriasis, purpura, éruptions cutanées et sudation.

Affections vasculaires : bouffées de chaleur, hypotension, hypotension orthostatique, syncope.

Cancer de la peau autre que le mélanome

Certaines études épidémiologiques ont suggéré un risque plus élevé de carcinome spinocellulaire (CSC) et basocellulaire (CBC) avec une utilisation plus prolongée ou intensive d'hydrochlorothiazide. Prenant en considération l'incertitude importante autour des données probantes, une revue systématique et méta-analyse effectuée par Santé Canada suggère que l'utilisation d'hydrochlorothiazide pour plusieurs années (>3 ans) pourrait entraîner :

- 122 cas additionnels (95%IC, de 112 à 133 cas additionnels) de CSC par 1000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 3 études observationnelles);
- 31 cas additionnels (95%IC, de 24 à 37 cas additionnels) de CBC par 1000 patients traités comparativement aux patients non traités avec l'hydrochlorothiazide (méta-analyse de 2 études observationnelles).

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Résultats hématologiques : diminution de la numération érythrocytaire, du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite et leucocytose.

Hydrochlorothiazide

Épreuves de la fonction rénale : élévations des taux sériques d'acide urique.

Cholestérol : augmentation de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

Glucose : diminution de la tolérance au glucose. Chez les patients atteints d'un diabète sucré, cela peut entraîner une perte de l'équilibre métabolique.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Affections hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, dépression médullaire, éosinophilie, anémie hémolytique, réduction du nombre de leucocytes ou de plaquettes sanguines, neutropénie, pancytopénie. Hémococoncentration dans le contexte de la déplétion hydrique (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

Affections cardiaques : angine de poitrine, arythmies cardiaques, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations, œdème périphérique, tachycardie.

Affections endocriniennes : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH).

Affections de l'oreille et du labyrinthe : troubles de l'audition, acouphènes.

Affections oculaires : diminution du larmoiement, troubles visuels, xanthopsie, causée par l'hydrochlorothiazide.

Affections gastro-intestinales : malaises abdominaux, constipation, diarrhée, troubles digestifs, sécheresse de la bouche, douleurs gastriques (y compris les douleurs évoquant une gastrite), glossite, réactions inflammatoires de la bouche et du tube digestif, élévations des taux des enzymes pancréatiques, œdème de Quincke touchant les voies intestinales, nausées, pancréatite (des cas mortels ont été signalés de façon très exceptionnelle), vomissements. Sialadénite due à l'hydrochlorothiazide.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, fatigue, fièvre, faiblesse.

Affections hépatobiliaires : ictère cholestatique, lésions hépatocellulaires, augmentations du taux sérique d'enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine, lésions hépatiques (y compris insuffisance hépatique aiguë).

Affections du système immunitaire : les réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes au ramipril ou à l'un des autres ingrédients sont rares (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*, Système immunitaire). Des réactions anaphylactiques à l'hydrochlorothiazide sont possibles. Le risque et la gravité des réactions anaphylactoïdes au venin d'insectes sont augmentés en présence d'une inhibition de l'ECA. Augmentation des anticorps antinucléaires.

Affections du métabolisme et de la nutrition : baisse du taux sérique de sodium ; baisse du taux de potassium causée par l'hydrochlorothiazide, déshydratation, développement ou aggravation de l'alcalose métabolique, glycosurie (causée par l'hydrochlorothiazide), hypochlorémie, hypomagnésémie, hypercalcémie, augmentation du taux de potassium sérique causée par le ramipril. Signes généraux de troubles de l'équilibre électrolytique : confusion, somnolence, céphalées, excrétion hydrique accrue, et crampes musculaires.

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : arthralgie, crampes musculaires, myalgie. Faiblesse musculaire, raideurs musculosquelettiques et tétanie dues à l'hydrochlorothiazide.

Affections du système nerveux : ischémie cérébrale (y compris attaque ischémique et attaque ischémique transitoire), céphalées, troubles de l'équilibre, étourdissements, troubles des compétences psychomotrices (réactions altérées), sensation de tête légère, paresthésie, troubles du goût et de l'odorat, et tremblements.

Affections psychiatriques : troubles de l'attention, confusion, humeur déprimée, sensation d'anxiété, nervosité, agitation, somnolence.

Affections du rein et des voies urinaires : élévation des taux d'urée et de créatinine sériques et altération de la fonction rénale pouvant évoluer vers une insuffisance rénale aiguë, aggravation possible d'une néphrite interstitielle et d'une protéinurie préexistante (bien qu'en général les inhibiteurs de l'ECA diminuent la protéinurie).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : bronchite, bronchospasme (y compris une aggravation de l'asthme), toux sèche (non productive) accompagnée de picotements, dyspnée, congestion nasale, sinusite. Alvéolite allergique (pneumopathie inflammatoire) et œdème pulmonaire non cardiogénique dus à l'hydrochlorothiazide.

Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie, baisse de la libido, impuissance érectile, et transitoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : alopecie, réactions cutanées ou muqueuses telles qu'éruption cutanée, prurit ou urticaire, érythème multiforme, exacerbation de psoriasis, dermatite exfoliative, éruption maculopapulaire, exanthème ou énanthème pemphigoïde ou lichénoïde, pemphigus, photosensibilité, psoriasiforme, syndrome de Stevens-Johnson, sudation, lupus érythémateux systémique, nécrolyse épidermique toxique.

Angioœdème. Dans des cas très exceptionnels, l'obstruction des voies respiratoires résultant d'un angioœdème peut avoir un dénouement fatal.

Classification par discipline médicale : néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes) : cancer autre que le mélanome de la peau et des lèvres (carcinome basocellulaire et carcinome spinocellulaire)

* Cancer autre que le mélanome de la peau et des lèvres : d'après les données publiées dans deux études épidémiologiques menées à partir de registres nationaux danois du cancer, on a observé une association dépendante de la dose cumulative d'HCT entre ce dernier et le cancer autre que le mélanome de la peau et des lèvres (carcinome basocellulaire et carcinome spinocellulaire) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancer de la peau autre que le mélanome et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

Appareil vasculaire : troubles de la régulation orthostatique, exacerbation de troubles perfusionnels causée par la sténose vasculaire, hypotension, déclenchement ou aggravation du phénomène de Raynaud, syncope, thrombose (dans le contexte d'un grave déficit hydrique), sténose vasculaire, vasculite.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
ENTRESTO ^{MC} (sacubitril/valsartan)	T	L'emploi concomitant d'un ICEA avec ENTRESTO ^{MC} (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué car l'inhibition simultanée de la néprilysine et de l'ECA peut accroître le risque d'œdème de Quincke.	L'emploi concomitant avec ENTRESTO ^{MC} (sacubitril/valsartan) est contre-indiqué. Un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose d'ENTRESTO ^{MC} du début du traitement par ALTACE HCT. Dans le cas d'un passage d'ALTACE HCT au sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose d'ALTACE HCT et l'initiation du traitement par sacubitril/valsartan (<i>voir la section CONTRE-INDICATIONS, et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</i>)
Acénocoumarol	EC	Pas d'effet significatif sur la tension artérielle, la vitesse de coagulation et les facteurs de coagulation avec l'emploi du ramipril.	Lors d'un essai par administration répétée portant sur les interactions pharmacodynamiques et réalisé à double insu et avec témoins placebo, on a administré à 14 patients souffrant d'hypertension légère du ramipril et des doses thérapeutiques d'acénocoumarol; les résultats ont révélé que la tension artérielle, la vitesse de coagulation, mesurée par un thrombotest, et les facteurs de coagulation n'ont pas été modifiés de façon significative.
Agents provoquant la libération de rénine	T	Intensification des effets antihypertenseurs.	Les antihypertenseurs qui provoquent la libération de rénine augmentent l'effet antihypertenseur du ramipril.
Agents augmentant la concentration de potassium sérique	EC	Étant donné que le ramipril diminue la production d'aldostérone, une élévation, parfois sévère, du potassium sérique peut survenir.	Il faut donc réserver l'administration de diurétiques d'épargne potassique, tels que la spironolactone, le triamétrène, l'amiloride, les suppléments potassiques, ou autres produits médicinaux qui peuvent augmenter la kaliémie, aux cas d'hypokaliémie objectivée. Administrer avec prudence, y compris les succédanés du sel qui contiennent du potassium. Mesurer fréquemment le taux sérique de potassium.
Alcool, barbituriques ou narcotiques	C	Une potentialisation de l'hypotension orthostatique peut survenir.	Éviter l'alcool, les barbituriques et les narcotiques, surtout au début du traitement.

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Allopurinol, immunosuppresseurs, corticostéroïdes, procaïnamide, cytostatiques et autres substances qui pourraient changer la formule sanguine.	T		Probabilité accrue de réactions hématologiques.
Amphotéricine B	T	L'amphotéricine B accroît le risque d'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques.	Contrôler le niveau de potassium sérique.
Antiacides	EC	Lors d'un essai croisé ouvert avec randomisation portant sur une dose unique et auquel ont participé 24 hommes, on a établi que l'administration concomitante d'un antiacide, composé d'hydroxydes de magnésium et d'aluminium, n'a pas modifié la biodisponibilité du ramipril ni le profil pharmacocinétique du ramiprilate.	Pas d'effet
Agents antidiabétiques (par ex. insuline et hypoglycémiant oral)	EC	Réactions hypoglycémiques avec les inhibiteurs de l'ECA L'hyperglycémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre le contrôle du glucose sanguin. Une déplétion de potassium sérique accroît l'intolérance au glucose.	L'administration d'inhibiteurs de l'ECA peut diminuer l'insulinorésistance. Dans des cas isolés, un tel effet est susceptible d'entraîner des réactions hypoglycémiques chez les patients qui prennent également des antidiabétiques. Par conséquent, procéder à une surveillance étroite de la glycémie durant la phase initiale du traitement concomitant. Surveiller le contrôle de la glycémie, donner des suppléments de potassium si nécessaire afin de maintenir des niveaux appropriés de potassium sérique, et ajuster les médicaments pour le diabète selon le besoin.
Médicaments antihypertenseurs	EC	L'hydrochlorothiazide peut potentialiser l'action d'autres médicaments antihypertenseurs (par ex. la guanéthidine, le méthyl dopa, les bêta-bloquants, les vasodilatateurs, les bloquants des canaux calciques, les inhibiteurs de l'ECA, BRAs, les bloquants du récepteur de l'angiotensine et les inhibiteurs directs de la rénine).	

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Médicaments antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate	C	L'utilisation concomitante des diurétiques thiazidiques peut réduire l'excrétion rénale des agents cytotoxiques et renforcer leurs effets myélosupresseurs. Des réactions hématologiques plus importantes peuvent résulter de l'effet combiné d'un agent cytotoxique et inhibiteur de l'ECA.	Il faut surveiller de près le statut hématologique des patients qui reçoivent de telles combinaisons. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des agents cytotoxiques.
Agents séquestrants des acides biliaires, par ex. cholestyramine	EC	Les séquestrants des acides biliaires se lient aux diurétiques thiazidiques dans l'intestin, provoquant une inhibition de 43 à 85 % de l'absorption gastrointestinale. L'administration d'un diurétique thiazidique 4 heures après un séquestrant des acides biliaires a réduit de 30 à 35 % l'absorption d'hydrochlorothiazide.	Donner le diurétique thiazidique soit 2 à 4 heures avant, soit 6 heures après le séquestrant des acides biliaires. Maintenir une séquence temporelle d'administration systématique. Surveiller la tension artérielle et augmenter la dose de diurétique thiazidique si nécessaire.
Suppléments de calcium et de vitamine D	C	Les diurétiques thiazidiques font diminuer l'excrétion rénale de calcium et augmentent la libération du calcium osseux.	Surveiller les niveaux de calcium sérique, surtout lorsqu'on utilise des doses élevées de suppléments calciques. Il peut être nécessaire de réduire ou d'arrêter la dose de suppléments en calcium et/ou vitamine D.
Carbamazépine	C	La carbamazépine peut causer une hyponatrémie cliniquement significative. L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les niveaux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Carbénoxolone, réglisse en grande quantité, laxatifs (en cas d'emploi prolongé) et autres agents kaliurétiques	T	Hypokaliémie	Surveiller les taux de potassium.
Traitement diurétique concomitant	EC	Effets hypotenseurs	Pour réduire les risques d'hypotension après l'administration de la première dose de ramipril, interrompre le traitement diurétique ou augmenter l'apport de sel avant de commencer le traitement par le ramipril. S'il n'est pas possible d'interrompre le traitement diurétique, il faut diminuer la dose de départ du ramipril. Il faut soumettre le patient à une étroite surveillance durant plusieurs heures après l'administration de la première dose, et ce, jusqu'à ce que la tension artérielle se soit stabilisée (<i>voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</i>).

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Corticoïdes et adrénocorticotrophine (ACTH)	T	Une déplétion intensifiée d'électrolytes peut se produire, aboutissant à de l'hypokaliémie.	Surveiller les niveaux sériques de potassium et ajuster les médicaments selon le cas.
Thérapie de désensibilisation		Le risque et la sévérité des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes au venin d'insectes sont accrus avec les inhibiteurs de l'ECA.	Il est présumé que cet effet peut également se produire en relation avec d'autres allergènes.
Digoxine	EC	Lors d'un essai ouvert, on a administré à 12 patients de multiples doses de ramipril et de digoxine, et on n'a observé aucun changement quant aux concentrations sériques de ramipril, de ramiprilate et de digoxine. Les perturbations des électrolytes, notamment l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie, induites par les diurétiques thiazidiques-accroissent le risque de toxicité de la digoxine, pouvant conduire à des arythmies fatales.	L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et de digoxine exige des précautions. Surveiller étroitement les électrolytes et la digoxine. Administrer des suppléments de potassium ou ajuster les doses de digoxine ou de diurétique thiazidique, selon le besoin.
Inhibiteurs de la DDP-IV (linagliptine, saxagliptine, sitagliptine)		Les patients qui suivent un traitement par inhibiteur de la DDP-IV en concomitance peuvent courir un risque accru d'œdème de Quincke.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par ALTACE HCT chez les patients prennent déjà un inhibiteur de la DDP-IV ou vice versa (<i>voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités (Œdème de Quincke - tête et cou)</i>).
Médicaments qui altèrent la motilité du tractus gastrointestinal, à savoir des agents anticholinergiques, comme l'atropine et les agents pro-cinétiques tels que le métoclopramide ou la dompéridone	EC, T	La biodisponibilité des diurétiques thiazidiques peut être accrue par les agents anticholinergiques à cause d'une diminution de la motilité gastrointestinale et de la vidange gastrique. D'un autre côté, les agents pro-cinétiques peuvent réduire la biodisponibilité des diurétiques thiazidiques.	Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des diurétiques thiazidiques.

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)	EC, C	<p>L'inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA) par des inhibiteurs de l'ECA, y compris le ramipril contenu dans ALTACE HCT, des ARA ou des médicaments contenant de l'aliskirène est contre-indiquée chez les patients atteints de diabète et/ou d'insuffisance rénale modérée ou grave.</p> <p>L'emploi d'un inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril contenu dans ALTACE HCT, en association avec un-ARA est contre-indiqué chez les patients présentant une néphropathie diabétique.</p> <p>De plus, la coadministration d'inhibiteurs de l'ECA, comme le ramipril contenu dans ALTACE HCT, avec d'autres agents bloquant le SRA, comme les ARA ou les médicaments contenant de l'aliskirène, n'est généralement pas recommandée chez les autres patients, étant donné qu'un tel traitement a été associé à une incidence accrue d'hypotension sévère, d'insuffisance rénale et d'hyperkaliémie.</p>	<p><i>Voir les sections</i></p> <p>CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – <u>Inhibition double du système rénine-angiotensine (SRA)</u></p>
Or	C	<p>Des réactions vasomotrices (les symptômes comprennent des rougeurs au visage, de la nausée, des vomissements et de l'hypotension symptomatique) ont été signalées rarement chez des patients suivant une thérapie avec de l'or injectable (aurothiomalate de sodium) parallèlement à une thérapie par inhibiteur de l'ECA, y compris le ramipril.</p>	
Médicaments pour la goutte (allopurinol, agents uricosuriques, inhibiteurs de la xanthine oxydase)	T, ERC	<p>L'hyperuricémie induite par les diurétiques thiazidiques peut compromettre le contrôle de la goutte par l'allopurinol et le probénécide. L'administration concomitante d'hydrochlorothiazide et d'allopurinol peut augmenter l'incidence des réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol.</p>	<p>Il peut être nécessaire d'ajuster la dose des médicaments contre la goutte.</p>
Héparine	T	<p>Une augmentation de la concentration sérique de potassium peut se produire.</p>	

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Lithium	EC	<p>Les diurétiques thiazidiques réduisent la clairance rénale du lithium et occasionnent un risque élevé d'intoxication au lithium.</p> <p>On a observé une augmentation de la concentration de lithium sérique ainsi que des symptômes d'intoxication au lithium chez des patients qui recevaient inhibiteurs de l'ECA pendant un traitement par le lithium.</p>	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques avec le lithium n'est généralement pas recommandée. Si ces médicaments doivent être administrés ensemble, on recommande de couper de moitié (50 %) la dose de lithium et de mesurer fréquemment la concentration sérique de lithium, les électrolytes et l'apport de liquides. La prise concomitante de diurétiques risque de majorer le risque d'intoxication au lithium.
Méthildopa	T	Hémolyse possible	
Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et acide acétylsalicylique	EC	<p>L'administration concomitante d'AINS (p. ex., l'indométhacine) peut atténuer l'effet antihypertenseur des inhibiteurs de l'ECA. L'usage concomitant d'inhibiteurs de l'ECA et d'AINS peut accroître le risque d'insuffisance rénale et entraîner une élévation de la concentration de potassium sérique.</p> <p>La rétention de sodium et d'eau associée aux AINS s'oppose aux effets diurétiques et antihypertenseurs des diurétiques thiazidiques.</p> <p>L'inhibition des prostaglandines rénales induite par les AINS, conduisant à une diminution de l'afflux sanguin rénal, couplée à une diminution du taux de filtration glomérulaire (TFG) induite par les diurétiques thiazidiques, peuvent aboutir à une insuffisance rénale aiguë. Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque peuvent être particulièrement exposés au risque.</p>	Éviter dans la mesure du possible. Si ce n'est pas possible, une surveillance étroite de la créatininémie, du taux de potassium sérique et du poids du patient. Observer le patient pour s'assurer que les effets diurétiques sont bien obtenus. Surveiller la tension artérielle et la fonction rénale et augmenter la dose si nécessaire ou arrêter l'administration de l'AINS.
Autres agents exerçant un effet antihypertenseur (p. ex., dérivés nitrés)	T	Une potentialisation de l'effet antihypertenseur de ces médicaments est à prévoir.	
Sel	T	Une augmentation de la consommation de sel peut atténuer l'effet antihypertenseur.	

Tableau 2 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS, p. ex. citalopram, escitalopram, sertraline)	T, C	L'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques peut potentialiser l'hyponatrémie.	Surveiller les niveaux de sodium sérique. Utiliser avec prudence.
Myorelaxants de la famille du curare, par ex. tubocurare	C	Les agents thiazidiques peuvent augmenter la réactivité du muscle squelettique aux myorelaxants tels que les dérivés du curare. Les diurétiques thiazidiques peuvent augmenter la réponse aux myorelaxants curarisants non dépolarisants et entraîner une dépression respiratoire prolongée à ces médicaments. L'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques augmente la résistance à la dépolarisation par suite de l'hyperpolarisation de la plaque motrice, ce qui se traduit par un blocage neuromusculaire accru.	Surveiller et corriger l'hypokaliémie induite par les diurétiques thiazidiques. S'il est impossible de corriger l'hypokaliémie avant que l'administration du myorelaxant n'ait lieu, il faut envisager de diminuer la dose de ce dernier.
Sympathomimétiques	T	Réduction de l'effet antihypertenseur. Une baisse de la réponse artérielle à la norépinephrine peut survenir, mais elle est insuffisante pour contrer l'efficacité thérapeutique de l'agent vasopresseur.	La portée clinique de ces effets n'est pas connue. Il est recommandé d'exercer une surveillance particulièrement étroite de la tension artérielle.
Topiramate	EC	Hypokaliémie supplémentaire. Augmentation possible de la concentration sérique de topiramate induite par le diurétique thiazidique.	Surveiller le potassium sérique avec les suppléments de topiramate, ou ajuster la dose de topiramate au besoin.
Inhibiteurs du mTOR p. ex., sirolimus, évérolimus, temsirolimus	C	On a observé une incidence accrue d'œdème de Quincke chez les patients sous inhibiteurs de l'ECA et du mTOR (« <i>mammalian target of rapamycin inhibiteurs</i> » : cible mammalienne de la rapamycine).	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par ALTACE HCT chez les patients qui prennent déjà des inhibiteurs de mTOR ou vice-versa (<i>voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Œdème de Quincke à la tête et au cou</i>).
Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP)	T	On sait que les inhibiteurs de l'ECA peuvent causer un œdème de Quincke. Ce risque peut être accru en cas d'utilisation concomitante d'un inhibiteur de l'endopeptidase neutre.	Il faut user de prudence en instaurant un traitement par ALTACE HCT chez les patients qui prennent déjà un inhibiteur de l'endopeptidase neutre ou vice-versa (<i>voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Œdème de Quincke à la tête et au cou</i>).
Warfarine		Pas d'altération de l'effet anticoagulant avec l'emploi du ramipril.	

Légende : C = Étude de cas; ERC = Étude rétrospective de cohorte; EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction médicament-aliment importante n'a été relevée avec le ramipril ou avec l'hydrochlorothiazide.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Exploration de la fonction parathyroïdienne

L'hydrochlorothiazide favorise la réabsorption du calcium rénal et peut causer une hypercalcémie. Il faut donc en tenir compte quand on procède à une exploration de la fonction parathyroïdienne.

Effets au médicament sur le style de vie

On ne dispose d'aucune information à ce sujet.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La posologie doit être individualisée.
- ALTACE HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) n'est pas recommandé pour le traitement initial.
- La dose d'ALTACE HCT doit être déterminée après ajustement individuel de chaque composant du médicament.
- Les patients en dialyse requièrent une attention spéciale.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Une fois que la dose de chaque composant a été ajustée correctement conformément à la description ci-dessous, ALTACE HCT peut être substitué aux médicaments individuels si l'association fixe permet d'assurer la dose et la fréquence requises (*voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Dose habituelle : 2,5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 1 comprimé ALTACE HCT 2,5/12,5) par jour. En général, la dose quotidienne doit être prise le matin, en une seule dose.

Étant donné le risque d'œdème de Quincke lié à l'emploi concomitant de sacubitril/valsartan, un intervalle d'au moins 36 heures doit séparer la prise de la dernière dose de sacubitril/valsartan et le début du traitement par ALTACE HCT (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Le médecin jugera de l'ajustement posologique requis en fonction de la gravité de l'hypertension et des autres facteurs de risque associés.

Dose quotidienne maximale : 10 mg de ramipril et 50 mg d'hydrochlorothiazide (correspondant à 4 comprimés ALTACE HCT 2,5/12,5 ou à 2 comprimés ALTACE HCT 5/25).

Posologie chez les patients âgés

Les doses initiales doivent être plus faibles et l'ajustement posologique ultérieur doit se faire plus progressivement en raison du risque accru d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et fragiles (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

Posologie en présence d'une insuffisance rénale

Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 ml/min/1,73 m²) : chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, le traitement est instauré avec le ramipril seulement en une dose quotidienne de 1,25 mg. Après avoir augmenté progressivement la dose de ramipril, le traitement avec la préparation en association est instauré avec une dose quotidienne de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide. Dose quotidienne maximale permise : 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide (ALTACE HCT 10 mg/12,5 mg et ALTACE HCT 10 mg/25 mg NE DOIVENT PAS être utilisés chez ces patients).

ALTACE HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²) et chez les patients dialysés (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Insuffisance hépatique légère ou modérée : chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, le traitement par ALTACE HCT doit être instauré uniquement sous surveillance médicale étroite et la dose quotidienne maximale est de 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide. ALTACE HCT 5 mg/12,5 mg, 5 mg/25 mg, 10 mg/12,5 mg et 10 mg/25 mg NE DOIVENT PAS être utilisés chez ces patients.

ALTACE HCT est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (*voir la section CONTRE-INDICATIONS*).

Posologie chez les patients prétraités par des diurétiques

Chez les patients prétraités par un diurétique, il faut envisager d'interrompre le diurétique ≥ 2 à 3 jours (en fonction de la durée d'action du diurétique) d'instaurer le traitement par ALTACE HCT ou au moins de réduire la dose du diurétique. S'il n'est pas possible d'interrompre la prise du diurétique, il est recommandé de commencer avec la posologie la plus faible possible de ramipril (1,25 mg par jour) en association libre. Il est recommandé d'effectuer par la suite un passage à une dose quotidienne initiale $\leq 2,5$ mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide.

Dose oubliée

Si le patient a oublié de prendre une dose de ce médicament, il doit la prendre aussitôt que possible. Toutefois, s'il est presque l'heure de prendre la prochaine dose, il ne doit pas prendre la dose oubliée et simplement attendre l'heure prévue pour la prochaine dose. Il ne faut jamais prendre 2 doses à la fois.

Administration

Les comprimés ALTACE HCT doivent être avalés avec une quantité suffisante de liquide (environ ½ verre). Les comprimés ne doivent être ni croqués ni écrasés.

En général, on recommande de prendre la dose quotidienne en une seule prise le matin. La prise de nourriture ne devrait pas avoir d'effet sur ALTACE HCT.

SURDOSAGE

Le surdosage peut causer une diurèse persistante, une vasodilatation périphérique excessive (accompagnée d'une hypotension marquée, de déséquilibres électrolytiques, d'arythmies cardiaques, d'une altération de la conscience pouvant mener jusqu'au coma et aux convulsions cérébrales), une bradycardie, une insuffisance rénale, une parésie et un iléus paralytique.

Chez les patients dont le débit urinaire est obstrué (p. ex., en raison d'une hyperplasie prostatique), une diurèse subite pourrait entraîner une rétention urinaire aiguë accompagnée d'une sur distension de la vessie.

Traitement

On doit instaurer un traitement de soutien symptomatique. On peut envisager une détoxification primaire, par exemple, par l'administration d'adsorbants. En présence d'une hypotension, outre les mesures de remplissage vasculaire, on doit considérer l'administration d'agonistes α_1 -adrénergiques (p. ex., norépinephrine, dopamine) ou d'angiotensine II (angiotensinamide).

On possède très peu d'expérience voire aucune quant à l'efficacité de mesures telles que la diurèse forcée, l'altération du pH urinaire, l'hémofiltration ou la dialyse, pour éliminer le ramipril ou le ramiprilate. Toutefois, si l'on envisage de procéder à une dialyse ou à une hémofiltration, on doit prendre en compte les risques de réactions anaphylactoïdes associés aux membranes à haute perméabilité (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, Réactions anaphylactoïdes aux membranes pendant l'hémodialyse*).

La dialyse a peu d'effet sur l'élimination des diurétiques thiazidiques.

Pour connaître la prise en charge d'un présumé surdosage de médicament, communiquer avec le Centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

ALTACE HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) exerce des effets antihypertensifs et diurétiques. Le ramipril et l'hydrochlorothiazide sont utilisés en monothérapie ou en traitement d'association. Les effets antihypertensifs de ces deux médicaments sont complémentaires.

L'abaissement tensionnel produit par l'association des 2 composants est plus puissant que celui produit par l'un ou l'autre administré en monothérapie. On n'a pratiquement relevé aucun effet sur les taux sériques de potassium chez les patients traités par le ramipril et un diurétique thiazidique (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Métabolisme*).

Pharmacodynamie

Ramipril

L'administration de ramipril entraîne une diminution marquée de la résistance vasculaire périphérique. L'administration de ramipril à des patients souffrant d'hypertension artérielle entraîne une baisse de la TA, à la fois dans les positions couchées et debout, sans accélération compensatoire de la fréquence cardiaque.

Chez la plupart des patients, l'effet antihypertensif se manifeste entre 1 à 2 heures après l'administration d'une dose unique par voie orale, l'effet maximal étant atteint de 3 à 6 heures après l'administration. L'effet antihypertensif d'une dose unique persiste habituellement 24 heures. L'interruption soudaine du ramipril ne cause pas de hausse rapide et excessive de la TA.

Hydrochlorothiazide

L'excrétion hydro-électrolytique commence environ 2 heures après l'administration du médicament pour atteindre son effet maximal entre 3 à 6 heures. Les effets durent de 6 à 12 heures.

Il faut plusieurs jours pour que les effets antihypertensifs se manifestent et il faut compter de 2 à 4 semaines pour atteindre l'effet thérapeutique optimal.

Pharmacocinétique

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques obtenus à la suite de l'administration de doses uniques d'ALTACE HCT à 5/25 mg, de ramipril à 5 mg, l'hydrochlorothiazide (HCT) à 25 mg ou de ramipril à 5 mg + HCT à 25 mg dans l'étude HOE9829/1502

Moyenne arithmétique (CV %) (Moyenne géométrique [des moindres carrés])				
Substrat	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	ASC _T (ng*h/mL)	ASC ₍₀₋₇₂₎ (ng*h/mL)
<u>ALTACE HCT comprimé 5/25 mg</u>				
- ramipril	19,348 ± 37,7 (17,896)	0,50 ± 26,8	25,256 ± 63,3 (21,646)	---
- ramiprilate	6,576 ± 47,4 (6,061)	2,50 ± 33,3	---	119,102 ± 25,3 (116,192)
- HCT	140,95 ± 23,8 (137,08)	2,00 ± 44,2	993,53 ± 18,5 (980,65)	---
<u>Ramipril comprimé de 5 mg</u>				
- ramipril	21,712 ± 42,2 (19,649)	0,50 ± 70,0	26,546 ± 70,9 (22,500)	---

Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques obtenus à la suite de l'administration de doses uniques d'ALTACE HCT à 5/25 mg, de ramipril à 5 mg, l'hydrochlorothiazide (HCT) à 25 mg ou de ramipril à 5 mg + HCT à 25 mg dans l'étude HOE9829/1502

Moyenne arithmétique (CV %) (Moyenne géométrique [des moindres carrés])				
- ramiprilate	6,588 ± 62,7 (5,703)	2,57 ± 51,3	---	116,693 ± 29,0 (110,362)
<u>HCT</u> <u>comprimé de 25 mg</u>				
- HCT	140,52 ± 24,2 (136,21)	2,00 ± 47,3	1048,70 ± 24,8 (1021,52)	---
<u>Ramipril</u> <u>Comprimé de 5 mg +</u> <u>HCT</u> <u>comprimé de 25 mg</u>				
- ramipril_	21,035 ± 33,1 (19,896)	0,53 ± 35,3	25,317 ± 65,1 (22,024)	---
- ramiprilate	5,941 ± 51,6 (5,328)	3,00 ± 38,0	---	108,716 ± 21,1 (105,633)
- HCT	144,85 ± 30,3 (138,38)	2,00 ± 36,5	969,92 ± 21,5 (953,41)	---

On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique importante entre le ramipril et l'hydrochlorothiazide administrés sous forme d'association fixe (comprimé de ramipril et d'hydrochlorothiazide 5 mg/25 mg d'Aventis Pharma Canada Inc.) à jeun, si l'on se fie aux paramètres (C_{max} et ASC) du ramipril et de l'hydrochlorothiazide.

Ramipril

Absorption

Après son administration orale, le ramipril est rapidement absorbé et dans une proportion de $\geq 56\%$, comme le montre la mesure du produit radiomarqué dans l'urine, qui constitue une des voies d'élimination. La prise de nourriture en même temps que le ramipril n'a pas d'effet important sur l'absorption de ce dernier.

Distribution

À la suite de la biotransformation et de l'activation du précurseur de médicament, la biodisponibilité du ramipril administré par voie orale est de 20 %.

Après l'administration orale de 2,5 et de 5 mg de ramipril, la biodisponibilité du ramiprilate est environ de 45 % par rapport à sa biodisponibilité après l'administration intraveineuse des mêmes doses.

Les concentrations plasmatiques maximales de ramipril sont atteintes dans l'heure qui suit son administration orale, tandis que celles du ramiprilate sont atteintes 2 à 4 heures après l'administration orale du ramipril.

Le ramipril et le ramiprilate se lient aux protéines dans une proportion d'environ 73 % et 56 % respectivement.

Métabolisme

Le précurseur ramipril subit un premier passage hépatique essentiel à la formation de son seul métabolite actif, le ramiprilate (par hydrolyse). En plus de cette biotransformation en ramiprilate, le ramipril est glucuronisé et transformé en ester de dicétopipérazine. Le ramiprilate est lui aussi glucuronisé et transformé en acide dicétopipérazinique.

Lorsque le ramipril est administré à fortes doses (10 mg), l'altération de la fonction hépatique retarde l'activation du ramipril en ramiprilate, ce qui entraîne une augmentation des taux plasmatiques de ramipril.

Excrétion

Après l'administration orale d'une dose de 10 mg de ramipril radiomarqué, environ 40 % de la radioactivité totale se retrouve dans les fèces et environ 60 % dans l'urine. La demi-vie d'élimination du ramipril est approximativement de 1 heure.

Le ramiprilate ou ses propres métabolites représentent environ 80 à 90 % des métabolites retrouvés dans l'urine et la bile. Le glucuronide de ramipril et l'ester de dicétopipérazine représentent environ 10 à 20 % de la quantité totale, tandis que le ramipril sous forme inchangée en représente environ 2 %.

Les concentrations plasmatiques du ramiprilate diminuent de façon triphasique. La diminution initiale rapide, qui représente la distribution du médicament, a une demi-vie d'environ 3 heures. Elle est suivie d'une phase intermédiaire (demi-vie d'environ 15 heures) et d'une phase terminale dont les concentrations de ramiprilate sont très basses et la demi-vie d'environ 4 à 5 jours.

Malgré cette longue phase terminale, une dose quotidienne unique de 2,5 mg de ramipril ou plus donne des concentrations stables de ramiprilate à l'état d'équilibre après environ 4 jours. La demi-vie « utile », qui importe pour la posologie, est de 13 à 17 heures dans le cadre d'un schéma posologique à doses répétées.

L'excrétion rénale du ramiprilate est réduite en présence d'une insuffisance rénale, et la clairance rénale du ramiprilate est reliée proportionnellement à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une concentration plasmatique de ramiprilate élevée, qui diminue plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale*).

Hydrochlorothiazide

Absorption

La biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide après sa prise par voie orale est d'environ 70 %.

Distribution

L'hydrochlorothiazide est liée aux protéines dans une proportion d'environ 40 %.

Métabolisme

L'hydrochlorothiazide subit une biotransformation hépatique négligeable et on n'a pas démontré

qu'il agissait comme inhibiteur ou inducteur des isoenzymes du CYP450.

Excrétion

L'hydrochlorothiazide est excrétée presque entièrement (> 95 %) par voie rénale sous forme inchangée. Après l'administration orale d'une dose unique, on retrouve 50 à 70 % de la dose dans l'urine en 24 heures.

La demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures. En présence d'une insuffisance rénale, l'excrétion est réduite et la demi-vie prolongée. La clairance rénale de l'hydrochlorothiazide est en étroite corrélation avec la clairance de la créatinine.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie (> 65 ans)

Chez les sujets en bonne santé âgés de 65 à 76 ans, la pharmacocinétique du ramipril et du ramiprilate est similaire à celle observée chez les sujets plus jeunes en bonne santé.

Race

L'effet antihypertensif des inhibiteurs de l'ECA administrés en monothérapie est en moyenne moins prononcé chez les personnes de race noire (population sujette à une hypertension à rénine basse) que chez les autres.

Insuffisance cardiovasculaire

La clairance de l'hydrochlorothiazide est réduite chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque.

Insuffisance hépatique

On n'a pas relevé de changements importants de la pharmacocinétique de l'hydrochlorothiazide en présence d'une cirrhose hépatique.

Chez des patients souffrant d'une altération de la fonction hépatique, la concentration plasmatique de ramipril a pratiquement triplé, bien que la concentration maximale de ramiprilate chez ces patients n'ait pas été différente de celle qu'on avait observée chez les patients ayant une fonction hépatique normale.

L'hydrochlorothiazide ne doit pas être administré aux personnes en cas de coma ou de pré-coma hépatiques. On doit l'administrer avec prudence chez les patients qui ont une maladie hépatique évolutive (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire*).

Insuffisance rénale

On constate une réduction de l'excrétion urinaire du ramipril, du ramiprilate et de ses métabolites chez les patients présentant une altération de la fonction rénale. La clairance rénale du ramiprilate est liée de façon proportionnelle à la clairance de la créatinine. Cela se traduit par une élévation des concentrations plasmatiques du ramiprilate qui diminuent plus lentement que chez les personnes dont la fonction rénale est normale.

Chez des patients dont la clairance de la créatinine était < 40 mL/min/1,73 m², on a observé des

augmentations, par rapport aux sujets dits normaux, de la C_{max} et de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations de ramipril et de ramiprilate, lors de l'administration de multiples doses de 5 mg de ramipril (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Posologie recommandée et ajustement posologique, Utilisation en présence d'insuffisance rénale).

La clairance de l'hydrochlorothiazide est diminuée en cas d'une insuffisance rénale.

L'hydrochlorothiazide doit être présent en quantité suffisante au site d'action, c'est-à-dire dans le tube rénal pour exercer ses effets thérapeutiques. Or, comme l'hydrochlorothiazide atteint ce site presque exclusivement par sécrétion tubulaire, par l'intermédiaire du cotransporteur des acides organiques, de plus fortes doses sont nécessaires en présence d'une insuffisance rénale modérée, puisque dans ce cas la sécrétion tubulaire est diminuée. Cependant, une fois que la créatinine a atteint un seuil < 30 à 50 mL/min, l'hydrochlorothiazide n'est plus efficace.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver ALTACE HCT (ramipril/hydrochlorothiazide) dans son contenant d'origine à la température ambiante (entre 15 et 30°C) et seulement jusqu'à la date inscrite sur le contenant.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ingrédients actifs

Ramipril et hydrochlorothiazide

ALTACE HCT	Description
ALTACE HCT 2,5/12,5 (2,5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé blanc ou presque blanc, oblong, sécable des 2 côtés. Inscription supérieure : HNV/logo de l'entreprise Inscription inférieure : logo de l'entreprise/HNV
ALTACE HCT 5/12,5 (5 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé rose, oblong, sécable des 2 côtés. Inscription supérieure : 41/AV Inscription inférieure : aucune
ALTACE HCT 5/25 (5 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé blanc ou presque blanc, oblong, sécable des 2 côtés et portant les inscriptions suivantes : Inscription supérieure : HNW/ logo de l'entreprise Inscription inférieure : logo de l'entreprise/HNW
ALTACE HCT 10/12,5 (10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé orange, oblong, sécable des 2 côtés. Inscription supérieure : 42/AV Inscription inférieure : aucune
ALTACE HCT 10/25 (10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide)	Comprimé rose, oblong, sécable des 2 côtés. Inscription supérieure : 39/AV Inscription inférieure : aucune

Ingrédients non médicinaux

ALTACE HCT 2,5/12,5 et ALTACE HCT 5/25

- Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, et stéaryle fumarate de sodium.

ALTACE HCT 5/12,5 et ALTACE HCT 10/25

- Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, oxyde de fer rouge et stéaryle fumarate de sodium.

ALTACE HCT 10/12,5

- Hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs prégélatinisé, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune et stéaryle fumarate de sodium.

Les comprimés d'association ALTACE HCT sont présentés dans des boîtes de 28 sous forme de plaquettes alvéolées en aluminium et en PVC (2 plaquettes de 14 comprimés).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ramipril

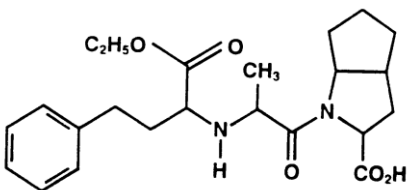
Nom chimique : 2-[N-[(S)-1-éthoxycarbonyl-3-phénylpropyl] -L-alanyl] - (1S,3S,5S) -2-azabicyclo [3.3.0] octane-3-acide carboxylique

Nom chimique USP : Cyclopenta[b]pyrrole-2-acide carboxylique, 1-[2-[[1-(éthoxycarbonyl) -3-phénylpropyle] amino] -1-oxopropyl] octahydro-, [2S-[1[R*(R*)],2 α ,3a β ,6a β]] -. (2S,3aS,6aS) -1-[(S)-N-[(S)-1-Carboxy-3-phénylpropyle] alanyl] octahydrocyclopenta [b]pyrrole-2-acide carboxylique, 1-ester éthylique

Formule moléculaire : C₂₃H₃₂N₂O₅

Masse moléculaire : 416,52 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : Le ramipril est une poudre cristalline, blanche ou blanc cassé

Point de fusion : Le point de fusion se situe entre 105 °C et 112 °C

Solubilité : Légèrement soluble dans l'eau, et franchement soluble dans l'éthanol et le méthanol.

Substance pharmaceutique

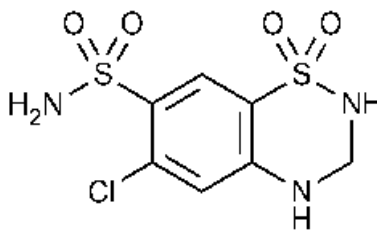
Dénomination commune : Hydrochlorothiazide

Nom chimique : 1,1-dioxyde de
6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide

Formule moléculaire : $C_7H_8ClN_3O_4S_2$

Masse moléculaire : 297,74 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques

Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

Solubilité : Très faiblement soluble dans l'eau, soluble dans l'acétone, et pratiquement insoluble dans l'alcool. Soluble dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins.

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités de l'essai

Tableau 4 – Résumé des données démographiques des essais cliniques portant sur des indications spécifiques

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets (admis/ayant terminé l'essai)	Âge moyen (tranche)	Sexe (m/f)
HOE9829/8/F/301/HT (Étude n° 7)	Multicentrique, à double insu, avec randomisation et phase préliminaire sous placebo	R : 2,5 mg/1 f.p.j. en comprimé ; H : 12,5 mg/1 f.p.j. en comprimé ; R + H (ass. Fixe) : 2,5/12,5 mg/1 f.p.j. Orale 12 semaines	R : 218/218 ; H : 220/220 ; R + H : 222/222	(20 - 75)	329/331
HOE498/2/MN/201/HT (Étude n° 1)	À double insu avec témoins placebo et randomisation, précédé d'une phase préliminaire à simple insu sous placebo	P : R : 2,5, 5,0, ou 10,0 mg/1 f.p.j. ; H : 12,5, ou 25,0 mg/1 f.p.j. ; R + H : 2,5 + 12,5 ; 2,5 + 25,0 ; 5,0 + 25,0 ; 10,0 + 12,5, ou 10,0 + 25,0 mg/1 f.p.j. Orale 6 semaines	P : 44/42 R : 136/134 H : 88/85 R + H : 266/257	48,2 (21 - 68)	302/232
HOE498-2/MN-302/HT (Étude n° 5)	Multicentrique, à double insu, avec randomisation en mode parallèle et avec phase préliminaire sous placebo	R : 10 mg 1 f.p.j. ; H : 50 mg 1 f.p.j. ; R + H : 10/50 mg 1 f.p.j. Orale 16 semaines	R : 93/75 Non-répondeurs : 35 H : 99/78 non-répondeurs : 49	56 (29 - 80)	99/93
HOE498/8/USA/351/HT (Étude n° 2)	À double insu, avec stratification et randomisation mené sur 3 groupes de traitement parallèles, avec une phase de sevrage sous placebo	R : 5 mg/1 f.p.j. ; H : 25 mg/1 f.p.j. ; R + H : 5/25 mg/1 f.p.j. Orale 12 semaines	R : 120/111 H : 120/114 R + H : 120/113	(27 - 80)	238/122

R = ramipril, H = hydrochlorothiazide, f.p.j. = fois par jour

Tableau 4 (suite) – Résumé des données démographiques des essais cliniques selon des indications précises

N° de l'essai	Méthodologie de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée du traitement (nombre de semaines)	Sujets (admis/ayant terminé l'essai)	Âge moyen (tranche)	Sexe (m/f)
HOE498/2/MN/309/HT (Étude n° 3)	Multicentrique à double insu. L'étude comprenait une phase préliminaire sous placebo de 2 semaines.	R : 5 ou 10 mg/1 f.p.j. ; R + H : 5/25 mg/1 f.p.j. Orale 10 semaines	Phase à double insu : Non-répondeurs 5 R : 54/53 10 R : 53/50 R + H : 58/58 Répondeurs 5 R : 59/58	57,0 (23 - 78)	119/121
HOE9829/2/D/201/HT (Étude n° 6)	Essai multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/309/HT (étude n° 3), sans comparaison, d'une durée de 1 an	R+H (asso. Fixe) : 5/25 ou 10/50 mg/1 f.p.j. en comprimé Orale 52 semaines	R + H (5/25mg) : 73/68 ; R + H (10/50mg) : 3/3 ; R + H (5/25mg ou 10/50 mg) : 9/9	(26 - 74)	55/41
HOE498/2/MN/310/HT (Étude n° 4)	Essai multicentrique ouvert de prolongation de l'essai HOE498/2/MN/309/HT (étude n° 3), sans comparaison, d'une durée de 1 an	Répondeurs : R : 5 mg/1 f.p.j. Non-répondeurs : R + H : 5 + 25 mg/1 f.p.j. Orale 12 mois	R : 38/31 R + H < 50 semaines : 38/32 R+H > 50 semaines : 83/81	(25 - 78)	86/73

R = ramipril, H = hydrochlorothiazide, f.p.j. = fois par jour

Toutes les populations ayant participé aux 7 études d'innocuité des phases II et III étaient similaires et réunissaient des hommes et des femmes ayant une hypertension légère ou modérée (stade d'hypertension I ou II de l'OMS).

Une analyse de sous-groupe a été pratiquée en se servant des données issues des études 1, 2, 3 et 4 pour évaluer l'efficacité ou l'innocuité de l'association ramipril/hydrochlorothiazide dans différents groupes de risque, qui comprenaient des patients âgés, des diabétiques, des insuffisants rénaux et des patients prenant des médicaments concomitants (AINS, dérivés nitrés, digitaliques et médicaments contre la goutte). Au total, 1180 patients ont participé aux études 1 à 4.

Résultat de l'étude

Tableau 5 – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCT pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)	6 sem.	8 sem.		
HOE9829 – 301HT (Étude n° 7)	R : 2,5 mg H : 12,5 mg R + H : 2,5/12,5 mg	218/185 220/183 222/167	166,7/102,2 167,9/102,9 167,5/102,1	149,3/89,1 149,3/90,4 147,4/87,8			Tension artérielle diastolique en position couchée – degré de réponse.	Ces données représentent l'analyse selon les modalités de l'étude. La différence entre l'association R + H et la monothérapie avec H n'était pas significative, mais elle l'était dans l'analyse de la population en intention de traiter.

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCT)

Tableau 5 (suite) – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCT pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)	6 sem.	8 sem.		
HOE498 – 201HT (Étude n° 1)	R : 2,5 mg	44/44	162,5/106,4	153,3/99,7				Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout. Les associations (5/12,5 mg, 5/25 mg et 10/12,5 mg) ont produit des réductions nettement plus importantes de la tension artérielle que leurs composants respectifs à la 6 ^e semaine et à la fin de l'étude.
	R : 5 mg	48/47	161,0/106,0	149,1/100,0				
	R : 10 mg	44/43	157,4/107,1	141,1/93,6				
	H : 12,5 mg	46/45	161,3/107,2	146,2/98,6				
	H : 25 mg	42/40	161,0/106,6	152,6/100,7				
	R + H : 2,5/12,5 mg	45/42	160,1/106,1	142,9/95,1				
	R + H : 2,5/25 mg	43/42	163,0/105,9	149,1/98,2				
	R + H : 5/12,5 mg	44/44	161,8/106,8	145,0/97,2				
	R + H : 5/25 mg	47/44	163,8/108,1	147,1/97,2				
R + H : 10/12,5 mg	43/43	158,7/106,6	144,0/95,9					
R + H : 10/25 mg	44/42	163,9/106,4	143,4/94,7					

TAS = tension artérielle systolique
 TAD = tension artérielle diastolique
 R= ramipril
 H= hydrochlorothiazide (HCT)

Tableau 5 (suite) – Résultats de toutes les études menées sur l’efficacité de l’association ramipril/HCT pour abaisser l’hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire	
			Au départ	Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)					
			6 sem.	8 sem.	10 sem.	12 sem.			
HOE498 – 302HT (Étude n° 5)	Répondeurs :		Phase 1 :					Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les résultats concernent la 2 ^e phase (11 ^e à la 16 ^e semaine), à l’exception des valeurs de départ de la tension artérielle. Dans la 2 ^e phase, les répondeurs ont continué avec la monothérapie et les non-répondeurs sont passés au traitement d’association.
	R : 10 mg	30	166,4/102,8	148,7/84,7		148,8/84,5			
	H : 50 mg	45	167,6/101,9	143,5/84,8		139,4/83,2			
	Non-répondeurs : R + H : 10/50 mg	84	(N = 129)	160,4/99,1		149,5/90,85			
HOE498 – 351HT (Étude n° 2)	R : 5 mg	120/111	157,3/104,4	152,2/98,1				Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les sujets ont été classés en fonction de la race (Noirs/non-Noirs). L’efficacité de l’association R + H pour abaisser la TAD et la TAM s’est montrée égale chez les Noirs et chez les autres.
	H : 25 mg	120/114	159,7/104,2	145,4/93,9					
	R + H : 5/25 mg	120/113	158,1/104,4	141,8/91,9					

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCT)

Tableau 5 (suite) – Résultats de toutes les études menées sur l'efficacité de l'association ramipril/HCT pour abaisser l'hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)	6 sem.	8 sem.		
HOE498 – 309 HT (Étude n° 3)	Répondeurs :						Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	Les résultats concernent la 2 ^e phase. Les répondeurs ont continué avec la monothérapie et les non-répondeurs ont continué la monothérapie ou sont passés au traitement d'association.
	R : 5 mg	59/58	170,7/100,9		146,6/86,5			
	Non-répondeurs :							
	R : 5 mg	54/53	171,5/103,2		152,8/90,6			
	R : 10 mg	53/50	174,2/102,7		152,1/89,6			
	R + H : 5/25 mg	58/57	176,0/102,5		149,0/87,0			
HOE9829 – 201HT (Étude n° 6)	R + H : 5/25 mg	73/73	Sans objet puisqu'il s'agit d'une prolongation d'étude de 1 an.				Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	On n'a pas observé de hausse de la tension artérielle moyenne ni d'augmentation du nombre de non-répondeurs durant le traitement de longue durée.
	R + H : 10/50 mg	3/3						
	SUBSTITUTION (R + H) : 5/25 ou 10/50 mg	9/9						

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCT)

Tableau 5 (suite) – Résultats de toutes les études menées sur l’efficacité de l’association ramipril/HCT pour abaisser l’hypertension artérielle essentielle

Étude	Groupe de traitement	Nbre de patients admis/ayant terminé l'étude	TAS et TAD moyennes en position couchée [systolique/diastolique (mm Hg)]				Paramètre principal	Commentaire
			Au départ	Paramètre (Les valeurs ne sont indiquées que dans les cas pertinents puisque la durée de chaque étude était différente.)	6 sem.	8 sem.		
HOE498 – 310HT (Étude n° 4)	R : 5 mg R + H : 5/25 mg SUBSTITUTION (R ou R + H) : 5 mg ou 5/25 mg	38/31 83/81 38/32					Variation de la TAD et de la TAS dans les positions couchée et debout.	On n’a pas observé de hausse de la tension artérielle moyenne ni d’augmentation du nombre de non-répondeurs durant le traitement de longue durée.

TAS = tension artérielle systolique
TAD = tension artérielle diastolique
R = ramipril
H = hydrochlorothiazide (HCT)

Études comparatives de biodisponibilité

Dans une étude comparative de biodisponibilité avec triple permutation, 2 nouvelles teneurs de l'association ramipril/hydrochlorothiazide, contenant 10 mg de ramipril avec soit 12,5 ou 25 mg d'hydrochlorothiazide, se sont montrées bioéquivalentes aux comprimés de référence canadiens de ramipril à 10 mg et d'hydrochlorothiazide à 25 mg administrés en concomitance. Au total, 33 hommes en bonne santé âgés de 18 à 45 ans ont participé à l'étude après répartition aléatoire ; de ce nombre, 31 ont terminé l'étude conformément aux modalités prévues.

Tableau 6 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ POUR LE RAMIPRIL (Test 1 : ramipril/HCT à 10/25 mg)

Ramipril (1 x 10 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test 1 (1 x 10 mg de ramipril/25 mg d'HCT)	Référence (1 x comprimé DELIX ^{MD} protect à 10 mg + 1 x comprimé Apo-Hydro à 25 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	42,387 48,797 (58,9)	40,469 52,003 (99,9)	104,74	96,53 - 113,65
ASC _∞ (ng·h/mL)	43,195 49,568 (58,3)	41,225 52,716 (98,7)	104,78	96,61 - 113,64
C _{max} (ng/mL)	30,860 33,457 (40,6)	31,667 35,216 (45,3)	97,45	86,24 - 110,12
T _{max} [*] (h)	0,50 (0,33-1,00)	0,50 (0,33-1,50)		
t _{1/2} [#] (h)	2,50 (34,0)	2,49 (35,8)		

HCT : hydrochlorothiazide

* : représenté sous forme de médiane (intervalle) seulement.

: représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Test 1 : 1 comprimé en association fixe contenant 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide

Produit de référence : 1 comprimé DELIX^{MD} protect à 10 mg contenant 10 mg de ramipril (Sanofi-Aventis, Italie) et 1 comprimé Apo-Hydro à 25 mg (APOTEX Inc., Canada) contenant 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**Tableau 7 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ POUR L'HYDROCHLOROTHIAZIDE
(Test 1 : ramipril/HCT à 10/25 mg)**

Hydrochlorothiazide (1 x 25 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test 1 (1 x 10 mg de ramipril/25 mg d'HCT)	Référence (1 x comprimé DELIX ^{MD} protect à 10 mg + 1 x comprimé Apo-Hydro à 25 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	850,39 867,16 (21,0)	830,15 851,19 (22,6)	102,44	97,84 - 107,26
ASC _∞ (ng·h/mL)	892,13 908,38 (20,3)	882,89 902,61 (21,3)	101,05	96,94 - 105,32
C _{max} (ng/mL)	121,11 125,58 (26,7)	109,18 114,68 (32,0)	110,93	102,26 - 120,33
T _{max} [*] (h)	2,00 (1,00-4,00)	2,00 (0,67 - 6,00)		
t _{1/2} [#] (h)	9,79 (17,5)	9,71 (22,2)		

HCT : hydrochlorothiazide

* : représenté sous forme de médiane (intervalle) seulement.

: représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Test 1 : 1 comprimé d'association fixe contenant 10 mg de ramipril et 25 mg d'hydrochlorothiazide

Produit de référence : 1 comprimé DELIX^{MD} protect à 10 mg (Sanofi-Aventis, Italie) contenant 10 mg de ramipril et 1 comprimé Apo-Hydro à 25 mg (APOTEX Inc., Canada) contenant 25 mg d'hydrochlorothiazide.

Tableau 8 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ POUR LE RAMIPRIL (Test 2 : ramipril/HCT à 10/12,5 mg)

Ramipril (1 x 10 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test 2 (1 x 10 mg de ramipril/12,5 mg d'HCT)	Référence (1 x comprimé DELIX ^{MD} protect à 10 mg + 1 x comprimé Apo-Hydro à 25 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	42,251 51,167 (73,1)	40,469 52,003 (99,9)	104,40	96,22 - 113,28
ASC _∞ (ng·h/mL)	42,998 51,831 (72,2)	41,225 52,716 (98,7)	104,30	96,17 - 113,12
C _{max} (ng/mL)	31,672 36,986 (59,7)	31,667 35,216 (45,3)	100,01	88,51 - 113,01
T _{max} [*] (h)	0,50 (0,33-1,50)	0,50 (0,33-1,50)		
t _{1/2} [#] (h)	2,51 (31,2)	2,49 (35,8)		

HCT : hydrochlorothiazide

* : représenté sous forme de médiane (intervalle) seulement.

: représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Test 2 : 1 comprimé d'association fixe contenant 10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. La dose d'hydrochlorothiazide a été normalisée à 25 mg.

Produit de référence : 1 comprimé DELIX^{MD} protect à 10 mg (Sanofi-Aventis, Italie) contenant 10 mg de ramipril et un comprimé Apo-Hydro à 25 mg (APOTEX Inc., Canada) contenant 25 mg d'hydrochlorothiazide.

**Tableau 9 : RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ POUR L'HYDROCHLOROTHIAZIDE
(Test 2 : ramipril/HCT à 10/12,5 mg)**

Hydrochlorothiazide (1 x 25 mg) Données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test 2 (1 x 10 mg de ramipril/12,5 mg d'HCT)	Référence (1 x comprimé DELIX ^{MD} protect à 10 mg + 1 x comprimé Apo-Hydro à 25 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	764,89 783,93 (22,2)	830,15 851,19 (22,6)	92,14	88,00 - 96,47
ASC _∞ (ng·h/mL)	857,48 874,83 (20,3)	882,89 902,61 (21,3)	97,12	93,18 - 101,23
C _{max} (ng/mL)	112,43 116,29 (25,4)	109,18 114,68 (32,0)	102,98	94,94 - 111,71
T _{max} [*] (h)	2,00 (1,50-4,00)	2,00 (0,67-6,00)		
t _{1/2} [#] (h)	8,73 (23,6)	9,71 (22,2)		

HCT : hydrochlorothiazide

* : représenté sous forme de médiane (intervalle) seulement.

: représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

Test 2 : 1 comprimé d'association fixe contenant 10 mg de ramipril et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. La dose d'hydrochlorothiazide a été normalisée à 25 mg.

Produit de référence : 1 comprimé DELIX^{MD} protect à 10 mg (Sanofi-Aventis, Italie) contenant 10 mg de ramipril et 1 comprimé Apo-Hydro à 25 mg (APOTEX Inc., Canada) contenant 25 mg d'hydrochlorothiazide.

De plus, une étude sur les interactions médicamenteuses a montré une biodisponibilité comparable entre le comprimé d'association éprouvé cliniquement dosé à 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide et les comprimés de référence canadiens de ramipril à 5 mg et d'hydrochlorothiazide à 25 mg, pris en concomitance.

Ces résultats montrent que la biodisponibilité d'ALTACE HCT est comparable à la biodisponibilité des comprimés de référence canadiens de ramipril à 5 mg (ALTACE) et d'hydrochlorothiazide 25 mg, pris en concomitance.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Consulter les monographies respectives d'ALTACE^{MD} et des diurétiques thiazidiques pour de plus amples renseignements.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Ramipril

Avec une $DL_{50} > 10\,000$ mg/kg chez la souris et chez le rat, et plus de 1 000 mg/kg de poids corporel chez le chien Beagle, on a conclu que l'administration orale de ramipril était dénuée de toxicité aiguë.

Ramipril et hydrochlorothiazide

La DL_{50} orale $> 10\,000$ mg/kg chez la souris et chez le rat. Autrement dit, l'association ramipril/hydrochlorothiazide (1/5) est totalement dénuée de toxicité aiguë. Cela concorde avec les résultats des épreuves de toxicité aiguë menées sur les composants individuels.

Toxicité chronique

Ramipril

Des études portant sur l'administration de longue durée ont été menées chez le rat, le chien et le singe. Chez le rat, les doses quotidiennes de l'ordre de 40 mg/kg ont entraîné des variations des électrolytes plasmatiques et de l'anémie. On a observé avec des doses quotidiennes égales $\geq 3,2$ mg/kg certaines altérations morphologiques rénales (atrophie tubulaire distale). Toutefois, ces changements peuvent s'expliquer par les effets pharmacodynamiques et sont caractéristiques de la classe de la substance. Des doses quotidiennes de 2 mg/kg ont été bien tolérées par des rats et n'ont pas causé d'effet toxique. L'atrophie tubulaire est observable chez le rat, mais pas chez le chien ni chez le singe.

Chez le chien et le singe, on a observé comme manifestation de l'activité pharmacodynamique du ramipril (un signe de la production accrue de rénine en réponse à la diminution de synthèse d'angiotensine II), une hypertrophie marquée de l'appareil juxtaglomérulaire – en particulier aux doses quotidiennes égales ou ≥ 250 mg/kg. On a aussi observé des variations des taux plasmatiques d'électrolytes et du profil sanguin chez le chien et le singe. Des chiens et des singes ont toléré des doses quotidiennes de 2,5 mg/kg et de 8 mg/kg respectivement, sans subir d'effet dangereux.

Ramipril et hydrochlorothiazide

À l'exclusion des perturbations électrolytiques, les études menées chez le rat et chez le singe n'ont révélé aucun résultat notable.

Reproduction et tératologie

Ramipril

Les études de toxicologie sur la reproduction chez le rat, le lapin et le singe n'ont pas révélé d'effets tératogènes.

On n'a pas observé d'altération de la fertilité chez les rats mâles ou femelles.

L'administration de doses de ramipril de ≥ 50 mg/kg à des rates durant la gestation et la lactation s'est soldée par des lésions irréversibles aux reins (dilatation du bassinnet du rein) chez la progéniture.

Ramipril et hydrochlorothiazide

Rat

Dans des études d'embryotoxicité, des rates ont reçu l'association médicamenteuse à raison de 2400 mg/kg/jour durant la période sensible de l'organogénèse.

L'hydrochlorothiazide a été étudié de façon similaire seul, à raison de 125 à 2000 mg/kg/jour ; ces doses correspondent aux teneurs d'hydrochlorothiazide retrouvées dans les 3 plus fortes doses de l'association.

Les études chez le rat ont montré que les mères toléraient, sans complications, les doses de ≤ 10 mg/kg de l'association médicamenteuse. Des doses à ≥ 150 mg/kg ont produit des effets toxiques sur les mères qui se sont traduits par une diminution de la consommation de nourriture et de la prise de poids. Le poids du cœur et celui du foie étaient réduits. Les doses de 2400 mg/kg se sont accompagnées de symptômes cliniques de toxicité et de mortalité.

L'administration de doses à ≥ 150 mg/kg s'est accompagnée d'une augmentation de l'excrétion urinaire, et celle de doses supérieures à 2400 mg/kg, d'une légère augmentation du poids des reins. Ces effets sont attribuables aux effets pharmacodynamiques de l'hydrochlorothiazide. De dose de 1 mg/kg n'ont pas altéré le développement embryonnaire. Les doses à ≥ 10 mg/kg ont entraîné un léger retard du développement fœtal, qui s'est manifesté par un retard de l'ossification du squelette, et par une réduction de la taille et du poids corporels aux doses à ≥ 150 mg/kg. Le poids du placenta était aussi réduit.

Les études morphologiques menées sur les fœtus ont révélé une augmentation de la fréquence d'élargissement du bassinnet du rein et de l'urètre, de même que des côtes ondulées et épaissies aux doses égales ou supérieures à 150 mg/kg, et une difformité (courbure et raccourcissement) de l'omoplate et des os des membres aux doses à ≥ 600 mg/kg.

Les études menées sur l'hydrochlorothiazide seul ont également confirmé que le retard de croissance fœtale est attribuable au diurétique. Les autres résultats indiquent un effet combiné des deux composants individuels de l'association médicamenteuse.

L'étude menée chez le rat a révélé que l'association est légèrement plus toxique que chaque composant individuel, mais elle n'a mis en évidence aucun signe de potentiel tératogène de l'association ou du composant hydrochlorothiazide.

D'autres études ont été pratiquées chez le rat afin de déterminer la toxicité périnatale et postnatale de l'association médicamenteuse. Des doses quotidiennes de 10 et de 60 mg/kg ont été administrées par voie orale durant le dernier tiers de gestation et durant les 3 premières semaines de lactation. La dose de 10 mg/kg n'a pas eu d'effets néfastes sur l'état général des mères, le déroulement de la gestation et de la mise bas, pas plus qu'elle ne s'est accompagnée d'anomalies

du développement fœtal et postnatal de la progéniture.

Après l'administration de la dose de 60 mg/kg, les mères ont légèrement diminué leur consommation de nourriture, ce qui s'est soldé par un poids légèrement réduit des petits à la naissance et durant la première semaine. Par la suite, le développement des ratons n'a révélé aucune anomalie. On n'a pas observé de fréquence accrue d'élargissement du bassin du rein (comme on l'a notée avec les plus fortes doses de ramipril).

Lapin

Dans des études sur l'embryotoxicité, l'association a été administrée à des doses quotidiennes de 0,96 à 6,00 mg/kg à des lapines durant la période sensible de l'organogenèse.

Un autre groupe a reçu de l'hydrochlorothiazide (2 mg/kg ; correspondant à la teneur du groupe de dose de 2,40 mg/kg de ramipril et d'hydrochlorothiazide).

L'administration de l'association médicamenteuse chez le lapin à raison de 0,96 mg/kg a entraîné une légère réduction de la consommation de nourriture et une stagnation du poids corporel. Toutefois, l'administration de cette dose n'a pas eu d'effet sur le développement intra-utérin de la progéniture.

À la suite de l'administration de doses de $\geq 2,40$, les mères ont réduit leur consommation de nourriture et d'eau et ont perdu du poids ; de plus, des morts et des avortements spontanés se sont produits en association avec ces doses et, chez les fœtus en vie, un retard de croissance à la naissance était observable. Chez les fœtus, aucune anomalie externe ou affectant les organes internes et le squelette n'a pu être attribuée à l'administration de cette association.

L'hydrochlorothiazide administré seul, à la dose quotidienne de 2 mg/kg, a été bien toléré par les mères et leurs fœtus.

À la lumière de cette étude, il est possible de conclure que l'association est légèrement plus toxique pour les mères que chaque composant individuel et que cette association n'a pas entraîné d'effets tératogènes.

On n'a pas mené d'études sur la fertilité ni sur le potentiel de reproduction avec l'association, puisque les résultats obtenus avec les composants individuels ne laissent pas entrevoir d'effet toxique.

Immunotoxicologie

Ramipril

Aucun effet immunotoxique imputable au ramipril n'est ressorti des études de toxicologie.

Pouvoir mutagène

Ramipril

Les études exhaustives sur le pouvoir mutagène faisant appel à plusieurs types de tests n'ont révélé aucun effet mutagène ou génotoxique.

Ramipril et hydrochlorothiazide

Aucune étude n'a été effectuée sur le pouvoir mutagène de l'association, puisque les résultats des tests effectués sur chaque composant individuel n'ont mis en évidence aucun risque de ce type.

Pouvoir carcinogène

Ramipril

Des études de longue durée chez le rat et la souris n'ont révélé aucun signe d'effet tumorigène.

On considère que la présence de tubes rénaux avec des cellules acidophiles ou avec une hyperplasie de cellules acidophiles chez le rat constitue une réaction aux altérations fonctionnelles et morphologiques et non une réponse de nature néoplasique ou préneoplasique.

Ramipril et hydrochlorothiazide

Aucune étude n'a été effectuée sur le pouvoir carcinogène de l'association, puisque les résultats des tests effectués sur chaque composant individuel n'ont mis en évidence aucun risque de ce type.

Hydrochlorothiazide

Selon les données expérimentales disponibles, l'hydrochlorothiazide a révélé une activité carcinogénique mitigée chez le rat et la souris. Chez la souris mâle, la dose supérieure d'hydrochlorothiazide a été associée à des adénomes hépatiques; chez le rat, des phéochromocytomes surrenaux ont été observés dans une étude, mais une seconde étude était négative. Les données actuelles sont inadéquates pour tirer des conclusions claires vis-à-vis l'effet carcinogénique de l'hydrochlorothiazide chez les animaux.

Le potentiel mutagénique a été évalué dans une série de tests *in vitro* et *in vivo*. Bien que certains résultats positifs aient été obtenus *in vitro*, toutes les études *in vivo* se sont avérées négatives. L'hydrochlorothiazide a augmenté la formation de dimères de pyrimidine induits par les UVA *in vitro* ainsi que dans la peau de souris suite à un traitement oral. En résumé, même si aucun potentiel mutagénique pertinent n'a été relevé *in vitro*, l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter les effets génotoxiques des rayons UVA. Ce mécanisme photosensibilisant pourrait être associé à un risque plus élevé de cancer de la peau autre que le mélanome.

RÉFÉRENCES

1. A. Pottgard, J. Hallas, M. Olesen, M. T. Svendsen, L. A. Habel, G. D. Friedman & S. Friis. Hydrochlorothiazide use is strongly associated with risk of lip cancer. *Journal of Internal Medicine*, 2017, 282; 322–331. doi: 10.1111/joim.12629.
2. AK Bharath and RJ Turner. Impact of climate change on skin cancer. *J R Soc Med*. 2009 Jun 1; 102(6): 215–218. doi: 10.1258/jrsm.2009.080261.
3. AØ Jensen, HF Thomsen, MC Engebjerg, AB Olesen, HT Sørensen and MR Karagas. Use of photosensitising diuretics and risk of skin cancer: a population-based case–control study. *British Journal of Cancer* (2008) 99, 1522 – 1528.
4. Benetos A, Vasmant D, Thiéry P, et al. Effects of Ramipril on Arterial Hemodynamics. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S153-S156.
5. Burris JF. The Effect of Ramipril on Ambulatory Blood Pressure: A Multicenter Trial. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S131-S133.
6. Carré A, Vasmant D, Elmalem J, et al. Tolerability of Ramipril in a Multicenter Study of Mild-to-Moderate Hypertension in General Practice. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S141-S143.
7. C Kerawala, T Roques, J-P Jeannon, 3 and B Bisase. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May; 130(Suppl 2): S83–S89. doi: 10.1017/S0022215116000499.
8. de Vries E, Trakatelli M, Kalabalikis D, Ferrandiz L, Ruiz-de-Casas A, Moreno-Ramirez D, Sotiriadis D, Ioannides D, Aquilina S, Apap C, Micallef R, Scerri L, Ulrich M, Pitkänen S, Saksela O, Altsitsiadis E, Hinrichs B, Magnoni C, Fiorentini C, Majewski S, Ranki A, Stockfleth E, Proby C; EPIDERM Group. Known and potential new risk factors for skin cancer in European populations: a multicentre case-control study. *Br J Dermatol*. 2012 Aug; 167 Suppl 2: 1-13. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.11081.x.
9. Gary D. Friedman, MD, MS ; Maryam M. Asgari, MD, MPH ; E. Margaret Warton, MPH James Chan, PharmD, PhD ; Laurel A. Habel, PhD : Antihypertensive Drugs and Lip Cancer in Non-Hispanic Whites. *ARCH INTERN MED / VOL 172 (NO. 16), SEP 10, 2012*. American Medical Association.
10. Heidbreder K, Froer K-L, Bauer B et al. Efficacy and Safety of Ramipril in Combination with Hydrochlorothiazide: Results of a Long-Term Study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S169-S173.
11. Hosie J and Meredith P. The Pharmacokinetics of Ramipril in a Group of Ten Elderly Patients with Essential Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S125-S127.

12. International Agency for Research on Cancer. Some Drugs and Herbal Products. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 108. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2015.
13. Jahan-Tigh RR, Huen AO, Lee GL, Pozadzides JV, Liu P, Duvic M. Hydrochlorothiazide and cutaneous T cell lymphoma: prospective analysis and case series. *Cancer*. 2013 Feb 15;119 (4):825-31. doi: 10.1002/cncr.27740. Epub 2012 Sep 5.
14. Lenox-Smith AJ, Street RB and Kendall FD. Comparison of Ramipril Against Atenolol in Controlling Mild-to-Moderate Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl.2): S150-S152.
15. L. Feller, corresponding author R. A. G. Khammissa, B. Kramer, M. Altini, and J. Lemmer. Basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma and melanoma of the head and face. *Head & Face Medicine* (2016) 12:11 DOI 10.1186/s13005-016-0106-0.
16. Manhem PJO, Ball SG, Morton JJ, Murray GD, Leckie BJ, Fraser R, Robertson JIS. A dose-response study of Hoe 498, a new non-sulphydryl converting enzyme inhibitor, on blood pressure, pulse rate and the renin-angiotensin-aldosterone system in normal man. *Br J Clin. Pharmacol* 1985, 20: 27-35.
17. Makoto Kunisada, Taro Masaki, Ryusuke Ono, Hironobu Morinaga, Eiji Nakano, Flandiana Yogianti, Kunihiro Okunishi, Hiroshi Sugiyama and Chikako Nishigori. Hydrochlorothiazide Enhances UVA-Induced DNA Damage. *Photochemistry and Photobiology*, 2013, 89: 649–654.
18. McCarron D and The Ramipril Multicenter Study Group. 24-Hour Blood Pressure Profiles in Hypertensive Patients Administered Ramipril or Placebo Once Daily: Magnitude and Duration of Antihypertensive Effects. *Clin Cardiol* 1991, 14: 737-742.
19. McDonald E, Freedman DM, Alexander BH, et al. Prescription diuretic use and risk of basal cell carcinoma in the nationwide U.S. radiologic technologists cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23:1539-1545.
20. Mills TP. Ramipril: A review of the new ACE inhibitor. *J of the Arkansas Medical Society*, February 1992, 88(9): 437-440.
21. Nardone B, Majewski S, Kim AS, Kiguradze T, Martinez-Escala EM, Friedland R, Amin A, Laumann AE, Edwards BJ, Rademaker AW, Martini MC, West DP. Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer Associated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Receptor Blockers and Thiazides: A Matched Cohort Study. *Drug Saf*. 2017 Mar; 40(3):249-255).
22. Nakao S, Hatahira H, Sasaoka S, Hasegawa S, Motooka Y, Ueda N, Abe J, Fukuda A, Naganuma M, Kanoh H, Seishima M, Ishiguro M, Kinosada Y, Nakamura M. Evaluation of

Drug-Induced Photosensitivity Using the Japanese Adverse Drug Event Report (JADER) Database. *Biol Pharm Bull.* 2017;40(12):2158-2165. doi: 10.1248/bpb.b17-00561.

23. Pedersen Arnspang S, Gaist D, Johannesdottir Schmidt SA, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of non-melanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Nov 30.
24. Priscilla Spina, Alessandra Drummond, Fernanda Campany, Anna Beatriz Celano Novellino, and Joaquim Mesquita, Filho. Surgical options for treatment of lip and perioral tumors: report of 5 cases. *An Bras Dermatol.* 2014 May-Jun; 89(3): 493–496.
25. Reinich W, Hoffmann H, Hoffmann W. Treatment of hypertension with the new ACE-inhibitor Ramipril. (Translation) *Therapiewoche Österreich* 1992, 7: 112-119.
26. Rosenthal J, Buehler G, Koenig W, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition on Human Tissue Renin. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S122-S124.
27. Robinson SN, Zens MS, Perry AE, Spencer SK, Duell EJ, Karagas MR. Photosensitizing agents and the risk of non-melanoma skin cancer: a population-based case-control study. *J Invest Dermatol.* 2013 Aug;133(8):1950-5. doi: 10.1038/jid.2013.33. Epub 2013 Jan 23.
28. Saalbach R, Wochnik G, Mauersberger H, et al. Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Ramipril in Young vs. Old Patients: A Retrospective Study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S134-S136.
29. Sara Gandini, Domenico Palli, Giuseppe Spadola, Benedetta Bendinelli, Emilia Cocorocchio, Ignazio Stanganelli, Lucia Miligi, Giovanna Masala, Saverio Caini. Antihypertensive drugs and skin cancer risk: a review of the literature and meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 122 (2018) 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.003>.
30. Schmidt SA, Schmidt M, Mehnert F, Lemeshow S, Sørensen HT. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer. *Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Aug;29(8):1545-54. doi: 10.1111/jdv.12921. Epub 2015 Jan 15.
31. Schnaper HW. Dose-Response Relationship of Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl. 2): S128-S130.
32. Schreiner M, Berendes B, Verho M, et al. Antihypertensive Efficacy, Tolerance, and Safety of Long-Term Treatment with Ramipril in Patients with Mild-to-Moderate Essential Hypertension. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S137-S140.
33. Sitek A, Rosset I, Żądzińska E, Kasielska-Trojan A, Neskorumna Jędrzejczak A, Antoszewski B. Skin color parameters and Fitzpatrick phototypes in estimating the risk of skin cancer: A case-control study in the Polish population. *J Am Acad Dermatol.* 2016 Apr;74(4):716-23. doi: 10.1016/j.jaad.2015.10.022. Epub 2016 Jan 14.

34. Tang H, Fu S, Zhai S, Song Y, Asgari MM, Han J. Use of antihypertensive drugs and risk of keratinocyte carcinoma: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2018 Jan 10. doi: 10.1002/pds.4384.
35. Vasmant D, Lendresse P, Lemarie J-C, et al. Comparison of Response Rates to the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Ramipril in Mild-to-Moderate Hypertension in a Double-Blind, Parallel-Group Study and an Open Single-Blind Study. *J of Cardiovascular Pharmacology* 1991, 18(Suppl 2): S144-S146.
36. Vierhapper H, Witte U, Waldhausl W. Unchanged pressor effect of norepinephrine in normal man following the oral administration of two angiotensin converting enzyme inhibitors, captopril and Hoe 498. *J Hypertens* 1986, 4: 9-11.
37. Zoe Apalla, Aimilios Lallas, Elena Sotiriou, Elizabeth Lazaridou, and Demetrios Ioannides. Epidemiological trends in skin cancer. *Dermatol Pract Concept.* 2017 Apr; 7(2): 1–6.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrALTACE HCT^{MD}

Comprimés de ramipril et d'hydrochlorothiazide

Veillez lire ces renseignements attentivement avant de commencer à prendre ALTACE HCT et chaque fois que vous obtenez un renouvellement d'ordonnance. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ALTACE HCT. Communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien de votre problème médical et du traitement et demandez s'il y a de nouvelles informations au sujet d'ALTACE HCT.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

ALTACE HCT réduit une tension artérielle élevée.

Effets de ce médicament :

ALTACE HCT contient une combinaison de 2 médicaments, le ramipril et l'hydrochlorothiazide :

- Le ramipril est un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Vous pouvez reconnaître les inhibiteurs de l'ECA parce que leur ingrédient médicinal a un suffixe en « **-PRIL** ». Il agit pour abaisser votre tension artérielle.
- L'hydrochlorothiazide est un diurétique, un médicament qui aide à uriner. Cela abaisse aussi la tension artérielle.

Ce médicament ne guérit pas l'hypertension. Il aide à la contrôler. Par conséquent, il est important de continuer à prendre ALTACE HCT régulièrement, même si vous vous sentez bien.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas ALTACE HCT si :

- Vous êtes allergique au ramipril, à l'hydrochlorothiazide ou à tout ingrédient non médicinal de la formulation.
- Vous êtes allergique à tout médicament dérivé des sulfonamides (sulfamides) ; la plupart d'entre eux ont un ingrédient médicinal avec un suffixe en « **-MIDE** ».
- Vous avez déjà eu une réaction allergique (œdème de Quincke) avec enflure des mains, des pieds ou des chevilles, du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, ou une difficulté soudaine à respirer ou avaler, suite à l'utilisation d'un inhibiteur de l'ECA ou sans cause connue. Ne manquez pas de le dire à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien si cela vous est déjà arrivé.
- Vous avez reçu un diagnostic d'œdème de Quincke héréditaire qui est associé à un risque accru de réaction

allergique et qui est transmis d'une génération à l'autre. La réaction peut être provoquée par différents facteurs, comme une intervention chirurgicale, la grippe ou une intervention dentaire.

- Vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. La prise d'ALTACE HCT pendant la grossesse peut causer des lésions au fœtus et même sa mort.
 - Vous allaitez. ALTACE HCT est excrété dans le lait maternel.
 - Vous prenez ENTRESTO^{MC} (sacubitril/valsartan), à cause du risque accru de réaction allergique grave causant un gonflement du visage ou du cou (œdème de Quincke) quand ce médicament est pris avec ALTACE HCT. Vous devez attendre au moins 36 heures après la prise de votre dernière dose de sacubitril/valsartan avant de prendre ALTACE HCT.
 - Vous présentez une sténose artérielle rénale (rétrécissement des artères de l'un de vos reins ou des 2).
 - Vous avez des difficultés à uriner ou ne produisez pas d'urine.
 - Vous souffrez d'hypotension (basse pression).
 - Vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérèse des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang).
 - Vous prenez déjà un médicament hypotenseur contenant de l'aliskirène (comme RASILEZ^{MD}) et vous présentez l'une des affections suivantes :
 - diabète
 - maladie rénale
 - taux de potassium élevés
 - insuffisance cardiaque associée à une faible tension artérielle
 - Vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA), un autre médicament pour traiter votre tension artérielle élevée ou un autre inhibiteur de l'ECA et vous présentez l'une des affections suivantes :
 - diabète avec lésion aux organes cibles
 - maladie rénale
 - taux de potassium élevés
 - insuffisance cardiaque associée à une faible tension artérielle
 - Vous pouvez reconnaître un ARA par le nom de son ingrédient médicinal qui se termine par « **-SARTAN** ».
 - Vous avez eu un cancer de la peau ou avez des antécédents familiaux de cancer de la peau.
 - Vous avez un plus grand risque de développer un cancer de la peau parce que vous avez une peau pâle, votre peau brûle facilement au soleil ou vous prenez des médicaments qui empêchent le bon fonctionnement de votre système immunitaire.
- Risque de cancer de la peau :**
- ALTACE HCT contient de l'hydrochlorothiazide. Le traitement avec l'hydrochlorothiazide pourrait augmenter le risque de développer un cancer de la peau autre que le mélanome. Le risque est plus grand si vous êtes traités avec ALTACE HCT pour plusieurs années (plus de 3 ans) ou à des doses élevées.

- Pendant votre traitement avec ALTACE HCT:
 - Inspectez régulièrement votre peau pour tout changement suspect. Inspectez les zones qui sont le plus exposées au soleil comme le visage, les oreilles, les épaules, le torse et le dos.
 - Limitez votre exposition au soleil et au bronzage artificiel. Utilisez toujours un écran solaire à large spectre (FPS 30 ou plus) et portez des vêtements protecteurs quand vous allez à l'extérieur.
 - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez plus sensible au soleil ou aux rayons UV ou si vous développez une lésion cutanée inattendue (comme une bosse, une tache, une excroissance ou une croûte) pendant votre traitement.

Ingrédients médicinaux :

Ramipril et hydrochlorothiazide.

Ingrédients non médicinaux :

- Comprimés ALTACE HCT 2,5/12,5 et ALTACE HCT 5/25 : hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, stéaryle fumarate de sodium.
- Comprimés ALTACE HCT 5/12,5 et ALTACE HCT 10/25 : hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, oxyde de fer rouge et stéaryle fumarate de sodium.
- Comprimés ALTACE HCT 10/12,5 : hydroxypropylméthylcellulose, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé, oxyde de fer rouge, stéaryle fumarate de sodium et oxyde de fer jaune.

Formes posologiques :

Comprimés dosés à :

- 2,5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 5 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 10 mg de ramipril/12,5 mg d'hydrochlorothiazide
- 5 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide
- 10 mg de ramipril/25 mg d'hydrochlorothiazide

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes - Grossesse

Vous ne devez pas utiliser ALTACE HCT si vous êtes enceinte. Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant que vous prenez ALTACE HCT, arrêtez de prendre le médicament et contactez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien dès que possible.

Consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ALTACE HCT si :

- Vous avez déjà eu une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral.
- Vous avez une insuffisance cardiaque.
- Vous avez un rétrécissement d'une artère ou d'une valve cardiaque.

- Vous avez le diabète, une maladie hépatique ou rénale.
- Vous êtes sous dialyse ou traité(e) par aphérese des LDL (traitement destiné à éliminer le cholestérol LDL du sang).
- Vous êtes allergique à un médicament utilisé pour abaisser la tension artérielle, ou à la pénicilline.
- Vous avez récemment reçu, ou prévoyez de recevoir, un traitement de désensibilisation par injection contre les piqûres d'abeille ou de guêpe.
- Vous avez déjà eu un cancer de la peau ou des lèvres.
- Vous avez un lupus ou la goutte.
- Vous êtes atteint(e) du phénomène de Raynaud (maladie causée par une mauvaise circulation du sang dans les extrémités [les doigts et les orteils]). La prise du médicament pourrait déclencher ou aggraver cette maladie.
- Vous avez une sclérodermie (maladie qui peut causer l'épaississement, le durcissement ou le rétrécissement de la peau, des vaisseaux sanguins et des organes internes).
- Vous souffrez de déshydratation ou d'un excès de vomissements, de diarrhée ou de transpiration.
- Vous prenez un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments potassiques, un diurétique d'épargne potassique (un type de diurétique particulier), ou d'autres produits médicinaux qui peuvent augmenter le potassium. La combinaison de ces médicaments avec ALTACE HCT n'est pas recommandée.
- Vous suivez un régime faible en sel.
- Vous recevez des injections d'or (aurothiomalate de sodium).
- Vous avez moins de 18 ans.
- vous prenez des médicaments tels que :
 - temsirolimus et évérolimus (utilisés pour traiter le cancer)
 - sirolimus (utilisé pour prévenir le rejet d'organe après une greffe)
 - la sitagliptine ou d'autres gliptines (utilisé pour traiter le diabète de type II)
 - un inhibiteur de l'endopeptidase neutre

Si vous prenez des inhibiteurs de l'ECA, tels qu'ALTACE HCT, avec ces types de médicaments, cela peut augmenter votre susceptibilité à une réaction allergique (œdème de Quincke).

- Vous prenez un médicament qui contient de l'aliskirène, comme RASILEZ^{MD}, utilisé pour abaisser la tension artérielle. L'association avec ALTACE HCT n'est pas recommandée.
- Vous prenez un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Vous pouvez reconnaître les ARA par le nom de son ingrédient médicinal qui se termine par « -SARTAN ». L'association de ce type de médicament avec ALTACE HCT n'est pas recommandée.

L'hydrochlorothiazide dans ALTACE HCT peut causer des troubles visuels soudains :

- **Myopie** : déclenchement soudain de myopie ou de vision brouillée.
- **Glaucome** : pression oculaire accrue, douleur oculaire.

Faute de traitement, il peut en résulter une perte de vision permanente.

Ces troubles visuels sont reliés à la prise d'ALTACE HCT et peuvent se développer quelques heures à quelques semaines après avoir commencé à prendre ce médicament.

Vous pouvez devenir sensible au soleil en prenant ALTACE HCT. L'exposition à la lumière du soleil doit être minimisée jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez.

Si vous vous préparez à une opération et qu'un anesthésiant doit vous être administré, ne manquez pas de dire à votre médecin ou à votre dentiste que vous prenez ALTACE HCT.

Conduite et utilisation de machines : Avant d'effectuer des tâches qui peuvent exiger une attention spéciale, attendez de savoir comment vous réagissez à ALTACE HCT. Vous pouvez éprouver des vertiges, des étourdissements ou vous évanouir, surtout après avoir pris la première dose et lorsque la dose est augmentée.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Tous les médicaments, y compris celui-ci, peuvent interagir avec d'autres médicaments. Dites à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec ALTACE HCT :

- Corticotrophine (ACTH) utilisée pour traiter le spasme infantile.
- Agent qui augmente le potassium sérique, comme un substitut de sel contenant du potassium, des suppléments potassiques, un diurétique d'épargne potassique (un médicament spécial qui « élimine l'eau »), ou autres produits médicaux qui peuvent augmenter le potassium. La combinaison de ces médicaments avec ALTACE HCT n'est pas recommandée.
- Alcool, barbituriques (comprimés pour dormir) ou narcotiques (médicaments antidouleur puissants). Ces agents peuvent causer une baisse de tension artérielle et des étourdissements lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.
- Amphotéricine B, un antifongique.
- Antidépresseurs, en particulier inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRSS), y compris citalopram, escitalopram et sertraline.
- Résines séquestrant les acides biliaires, utilisées pour abaisser le cholestérol.
- Suppléments de calcium ou de vitamine D.
- Médicaments qui ralentissent ou accélèrent le mouvement intestinal, y compris l'atropine, le métoclopramide et la dompéridone.
- Diurétiques (médicaments qui aident à uriner) et

diurétiques d'épargne potassique (tels que la spironolactone, le triamterène et l'amiloride).

- Digoxine, un médicament pour le cœur.
- Lithium, utilisé pour traiter la dépression bipolaire.
- Or injectable, utilisé dans le traitement la polyarthrite rhumatoïde.
- Médicaments antidiabétiques, y compris l'insuline et les médicaments oraux, tels que les gliptines (par ex. sitagliptine).
- Acide acétylsalicylique (aspirine).
- Sympathomimétiques présents dans certains décongestionnants ou médicaments contre la toux ou le rhume.
- Nitrates, utilisés pour traiter l'angine de poitrine (douleur thoracique).
- Héparine, utilisée pour prévenir ou traiter les caillots de sang.
- Immunosuppresseurs, utilisés pour réduire la tendance de l'organisme de rejeter un organe transplanté.
- Procaïnamide, utilisée pour traiter les battements de cœur irréguliers.
- Médicaments cytostatiques, utilisés dans le traitement de certains types de cancer.
- Médicaments contre la goutte, y compris l'allopurinol et le probénécide.
- Corticoïdes utilisés pour traiter les douleurs et enflures articulaires, ou pour d'autres problèmes médicaux.
- Agents antinéoplasiques, y compris la cyclophosphamide et le méthotrexate.
- Carbénoxolone, réglisse en grande quantité, sel de table ou laxatifs.
- Médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie, y compris la carbamazépine et le topiramate.
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), utilisés pour réduire la douleur et les enflures. Des exemples en sont l'ibuprofène, le naxoprène et le célécoxib.
- Myorelaxants (relaxants musculaires) utilisés pour soulager les spasmes musculaires, y compris le tubocurare.
- Les médicaments hypotenseurs, y compris les diurétiques (« médicaments qui éliminent l'eau »), méthyldopa, les produits contenant de l'aliskirène (p. ex., le RASILEZ^{MD}) ou les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA).
- Inhibiteurs du mTOR utilisés pour réduire la tendance de l'organisme à rejeter un organe transplanté (p.ex. sirolimus) ou pour traiter certains types de cancer. (par. ex. temsirolimus, évérolimus).
- Inhibiteurs de l'endopeptidase neutre (NEP).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

ALTACE HCT n'est pas recommandé comme thérapie initiale. Vous devez d'abord être stabilisé(e) pour les ingrédients médicaux individuels (le ramipril et l'hydrochlorothiazide) d'ALTACE HCT. Si votre posologie correspond aux formes posologiques d'ALTACE HCT, votre médecin peut vous prescrire ALTACE HCT à prendre une fois par jour (au lieu de prendre chaque ingrédient médicinal en tant que pilule

distincte).

Prenez ALTACE HCT exactement de la manière prescrite. Il est recommandé de prendre votre dose environ à la même heure chaque jour.

En général, il est recommandé de prendre la dose quotidienne le matin.

On peut prendre ALTACE HCT avec ou sans nourriture. Si ALTACE HCT occasionne des troubles gastriques, prenez-le avec de la nourriture ou du lait.

Avalez le comprimé entier avec une quantité suffisante d'eau (environ ½ verre). Vous ne devez pas croquer ni écraser les comprimés.

Dose habituelle pour un adulte :

La dose habituelle quotidienne est un comprimé d'ALTACE HCT de 2,5 mg/12,5 mg. La dose quotidienne maximale d'ALTACE HCT est de 10 mg/50 mg.

Surdose :

Si vous pensez que vous avez pris trop d'ALTACE HCT, contactez immédiatement votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien, le service d'urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre votre dose dans la journée, poursuivez en prenant votre prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas 2 doses à la fois.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Étourdissements, difficulté à maintenir votre équilibre en position debout
- Somnolence, fatigue, faiblesse
- Toux
- Éruptions cutanées
- Maux de têtes
- Douleur abdominale, troubles gastriques, diminution de l'appétit, constipation
- Douleurs musculaires
- Rougeur au visage
- Congestion du nez ou des sinus, bronchite, enflure des ganglions lymphatiques
- Ulcères buccaux, douleurs à la langue
- Fatigue inhabituelle
- Troubles de l'attention
- Difficulté à dormir
- Difficultés d'ordre sexuel, impuissance ou baisse de la libido
- Grossissement des seins chez l'homme
- Altérations de la vision, de l'ouïe, du goût ou de l'odorat

- Perte des cheveux
- Altérations visuelles (conjonctivite, sécrétions lacrimales réduites, vision jaune)
- Inflammation ou gonflement des glandes salivaires
- Faiblesse ou raideur musculaire

Si l'un de ces effets vous affecte sévèrement, dites-le à votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

ALTACE HCT peut occasionner des résultats anormaux dans vos analyses sanguines. Votre médecin décidera quand effectuer des analyses sanguines et interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES SÉRIEUX, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Basse tension artérielle : un étourdissement, un évanouissement, ou une sensation de tête légère peuvent se produire quand vous passez de la position couchée ou assise à la position debout.	√	
	Diminution ou augmentation de la concentration de potassium dans le sang : battements cardiaques irréguliers, faiblesse musculaire et sensation générale de malaise		√
	Cancer de la peau autre que le mélanome : bosse ou tache rougeâtre sur la peau, qui reste présente et évolue pendant plusieurs semaines. Les bosses cancéreuses sont rouges ou roses, fermes et se transforment parfois en ulcères. Les taches cancéreuses sont habituellement plates et écailleuses.		√
Peu fréquent	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer, effet oculaire, démangeaisons ou fièvre		√

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Douleurs abdominales		√
	Douleurs thoraciques		√
	Palpitation, battement de cœur rapide		√
	Crise cardiaque : douleur à la poitrine, perte de conscience, transpiration abondante, nausées ou palpitations		√
	Accident vasculaire cérébral : faiblesse soudaine ou paralysie d'un côté du corps, difficultés d'élocution, problèmes visuels, maux de tête, étourdissements		√
	Œdème de Quincke intestinal : douleurs abdominales (avec ou sans nausées ou vomissements)		√
	Changement de l'humeur (dépression ou tristesse), nervosité, agitation, confusion		√
	Aggravation de l'asthme		√
	Troubles rénaux : miction réduite, nausée, vomissements, enflure des extrémités, fatigue		√
	Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux, urine foncée, douleurs abdominales, nausée, vomissements, perte d'appétit		√
Augmentation de la glycémie : miction fréquente, soif et faim	√		

Symptôme/Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et sollicitez immédiatement de l'aide médicale
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Déséquilibre des électrolytes : faiblesse, somnolence, douleurs ou crampes musculaires, battements cardiaques irréguliers		√	
Rare Diminution des plaquettes : ecchymoses, saignements, fatigue et faiblesse		√	
	Diminution des globules blancs : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		√
Très rare Nécrolyse épidermique toxique : desquamation sévère de la peau, particulièrement dans la bouche et les yeux			√
Fréquence inconnue	Troubles oculaires : - Myopie : déclenchement soudain de myopie ou de vision brouillée - Glaucome : pression oculaire accrue, douleur oculaire		√
	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		√
	Inflammation du pancréas : douleur abdominale durable, qui s'aggrave lorsque vous vous étendez, nausée, vomissements		√

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez ALTACE HCT dans son contenant d'origine à la température ambiante (entre 15 et 30°C) Ne l'utilisez pas au-delà de la date de péremption inscrite sur le carton, les plaquettes alvéolées ou le flacon.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé à Santé Canada :

- En visitant la page Web sur la déclaration d'effets indésirables (www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour obtenir de l'information sur comment déclarer en ligne, par courrier ou par fax ; où
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou en communiquant avec Bausch Health, Canada Inc. au 1-800-361-4261.

Ce dépliant a été préparé par :
Bausch Health, Canada Inc.
2150 boulevard St-Elzéar, ouest
Laval, Québec H7L 4A8
Canada

Dernière révision : 3 mars 2021

RASILEZ^{MD} est une marque de commerce de Novartis AG, Suisse

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'ALTACE HCT, communiquez avec votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.